

**Aus der Abteilung für Nuklearmedizin  
Prof. Dr. med. Chr. Eilles  
der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg**

**Klinischer Stellenwert  
der Doppelisotopenszintigraphie in  
planarer und tomographischer Technik  
unter Verwendung von  
Technetium-99m-Methylen-di-phosphonat  
und Jod-131 bei Patienten mit differenziertem  
Schilddrüsenkarzinom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von  
Viktoria Binnewies  
aus Regensburg**

**2008**

Dekan: Prof. Dr. med. B. Weber

1. Berichterstatter: PD Dr. med. J. Schönberger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Kölbl

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 2009



**Meiner Mutter gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Das Schilddrüsenkarzinom	6
1.1.1 Histologische Subtypen	7
1.2 Klinik	9
1.3 Primärtherapie und Diagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	10
1.3.1 Basisdiagnostik	10
1.3.1.1 Ultraschall	12
1.3.2 Präoperative morphologische Diagnostik	14
1.3.3 Operation	15
1.4 Therapie	16
1.4.1 Radioablativ Jodtherapie (Radiojodtherapie)	16
1.4.2 Jodszintigraphie (Ganzkörperszintigraphie mit Radiojod)	18
1.5 Ergänzende Bildgebung	20
1.5.1 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)	20
1.5.2 Konventionelles Röntgen	21
1.5.3 Knochenszintigraphie (nuklearmedizinische Bildgebung)	21
1.5.4 Positronen-Emissions-Computer-Tomographie $^{18}\text{F}$ -FDG-PET	22
1.5.5 $^{201}\text{Tl}$ Thallium, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitril (MIBI) oder -Tetrofosmin	22
1.5.6 Ultraschall	23
1.6 Fragestellung und Ziel der Studie	24
<b>2. Patientenkollektiv und Methode</b>	<b>25</b>
2.1 Patientendaten	25
2.2 Aufbau einer Gamma-Kamera	25
2.2.1 Eigenschaften und Einfluss der Kollimatoren auf Bildgebung	28
2.3 Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)	29
2.4 Doppelnukliduntersuchung	30
2.4.1 Doppelnuklidtechnik	30
2.4.2 Auswertung	31
2.5 Szintigraphiedurchführung im Rahmen der Studie	32
2.5.1 Gamma-Kamera und Aquisitionsparameter	32
2.5.2 $^{131}\text{J}$ - und Knochenszintigraphie	33

2.5.3 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)	33
2.5.4 Thyreoglobulin	34
2.5.5 Datenverarbeitung und Bildanalyse	34
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1 Auswertung des Patientenkollektivs	35
3.1.1 Patientengruppe 1 (Diagnostik pathologischer Befunde mit Therapieänderung)	36
3.1.2 Patientengruppe 2 (Diagnostik pathologischer Befunde ohne Therapieänderung)	41
3.1.3 Patientengruppe 3 (Diagnostik keiner zusätzlichen pathologischen Befunde)	44
3.2 Weitere bildgebende Modalitäten	46
3.3 Serumthyreoglobulin	47
<b>4. Diskussion</b>	<b>48</b>
4.1 Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms und seiner Metastasen	48
4.2 Metastasendarstellung mittels Jodszintigraphie und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)	50
4.3 Bedeutung des Serumthyreoglobulins in der Nachsorge und im Hinblick auf die Ergebnisse der Studie	52
4.4 Metastasendarstellung durch Knochenszintigraphie	53
4.5 Doppelisotopenszintigraphie in der Metastasendiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und im Bezug auf die Ergebnisse der Studie	54
4.6 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und deren Metastasen	56
4.7 Kombination aus Radiojod-Single-Photon-Emissions-Computertomographie und Computertomographie ( $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT), und aus Positronen-Emissions-Computertomographie und Computertomographie (PET/CT)	58
4.8 Darstellung der Knochenmetastasen mittels $^{18}\text{F}$ -Fluor-Positronen-Emissions-Computertomographie ( $^{18}\text{F}$ -PET)	61
4.9 Weitere Beispiele für die Anwendung der Doppelisotopentechnik	62
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
Bq	Bequerel (Einheit des radioaktiven Zerfalls: 1 Zerfall pro Sekunde)
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
3D	dreidimensional
dd	differentialdiagnostisch
DIS	Doppelisotopenszintigraphie
DIT	Doppelisotopentechnik
DISA	Dual Isotope Simultaneous Acquisition
evtl.	eventuell
F	chemisches Symbol für Fluor – z.B. Isotop $^{18}\text{F}$
FDG-PET	Fluoro-Deoxy-Glukose- Positronen-Emissions-Computertomographie
FNA	Feinnadelaspiration
Ga	chemisches Symbol für Gallium – z.B. Isotop $^{67}\text{Ga}$
Gk	Ganzkörper
Gk-scan	Ganzkörperscan
HMDP	Hydroxymethyldiphosphonat
HWS	Halswirbelsäule
In	chemisches Symbol für Indium – z.B. Isotop $^{111}\text{In}$
iv.	intravenös
J	chemisches Symbol für Jod – z.B. Isotope $^{123}\text{J}$ und $^{131}\text{J}$
JS	Jodsintigraphie
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KS	Knochenszintigraphie
LOL	Lungenoberlappen
LUL	Lungenunterlappen

LWS	Lendenwirbelsäule
MDP	Methylenediphosphonat
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie (Typ I, IIa und IIb)
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	chemisches Symbol für Natrium
PET	Positronen-Emissions-Computertomographie
SD	Schilddrüse
SD-Ca	Schilddrüsenkarzinom
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPET	Single-Photon-Emissions-Tomographie
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tc	chemisches Symbol für Technetium – z.B. Isotop $^{99m}\text{Tc}$
Tg	Thyreoglobulin
Tg-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
Tl	chemisches Symbol für Thallium – z.B. Isotop $^{201}\text{Tl}$
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
US	Ultraschall

# **1. Einleitung**

## **1.1 Das Schilddrüsenkarzinom**

Der Großteil der malignen Schilddrüsentumore sind Karzinome, von diesen sind ca. 80% differenzierte follikuläre oder papilläre Karzinome ausgehend von den Epithelzellen der Schilddrüse, etwa 10% sind undifferenzierte und etwa 5 bis 8% C-Zell-Karzinome (204).

Das Karzinom der Schilddrüse macht nahezu 90% aller endokrinen bösartigen Tumore aus, repräsentiert jedoch nur 1 % aller Malignome und tritt am häufigsten im Alter zwischen 25 und 65 Jahren auf (195, 207). Mit einer 5-10jährigen Überlebensrate von bis zu 90% beim papillären und bis zu 75% beim follikulären Karzinom, zählt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom zu den Tumorarten mit der besten Prognose (162). Nichtsdestotrotz entwickeln 20 % der Patienten ein Rezidiv, an welchem 8% der Patienten sterben (162, 208). 1-4% aller Patienten weisen Fernmetastasen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf (101, 189).

Jährlich erkranken etwa 20 bis 50 Menschen pro Million Einwohner an einem Schilddrüsenkarzinom. Die Mortalität beträgt ca. 5 pro Million Einwohner pro Jahr. Das Schilddrüsenkarzinom nimmt somit die elfte Stelle aller Krebstodesfälle ein. Frauen erkranken etwa 2 bis 3 mal häufiger als Männer (102, 204).

Ein eindeutig erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms stellte man bei Patienten nach externer Bestrahlung der Halsregion mit ionisierenden Strahlen fest, v.a. dann, wenn diese im Kindes- oder Jugendalter erfolgt ist (116). Andere Risikofaktoren konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Auch nach einer Radiojodtherapie findet sich kein Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (95, 116, 166).

Wie die großen epidemiologischen Studien zeigen, beeinflusst chronischer Jodmangel die Karzinominzidenz nicht, bewirkt jedoch eine Verschiebung der histologischen

Malignomtypen. In Jodmangelgebieten findet sich ein höherer Anteil von niedrig differenzierten follikulären und undifferenzierten Karzinomen, während in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung das prognostisch günstigere papilläre Schilddrüsenkarzinom überwiegt (15, 28, 165, 167, 178).

### 1.1.1 Histologische Subtypen

Der Hauptanteil der Schilddrüsenmalignome besteht aus differenzierten, undifferenzierten und C-Zellkarzinomen. Seltener finden sich Plattenepithelkarzinome, Sarkome, maligne Hämangioendotheliome, maligne Lymphome, maligne Teratome und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren (110, 157).

Beim **follikulären Karzinom** handelt es sich in der Regel um einen solitären, unilateralen Tumor mit häufig bindegewebiger Abkapselung. Der Differenzierungsgrad reicht von den hochdifferenzierten Formen, die sich histologisch nur durch den Nachweis von Gefäß- und Kapseleinbrüchen vom benignen follikulären Adenom abgrenzen lassen, bis zum niedrig differenzierten follikulären Karzinom mit oft bereits über die Organgrenzen hinausgehendem Wachstum. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert überwiegend hämatogen (Lunge, Knochen) (40, 75, 81, 85, 209).

Eine Sonderform des follikulären Karzinoms stellt das **onkozytäre Karzinom** (Hürtle-Zell-Tumor) dar, dessen histologisches Bild durch den Nachweis eosinophiler Zytoplasmakörper und zahlreicher Mitochondrien geprägt ist. Auch bei diesem Tumortyp ist die Abgrenzung gegenüber dem benignen onkozytären Adenom nur durch den histologischen Nachweis invasiven Wachstums möglich. Für die Therapie und Nachsorge ist wichtig, dass onkozytäre Karzinome kein Radiojod speichern, meist jedoch Tyreoglobulin synthetisieren (40, 75, 81, 209).

Das **papilläre Karzinom** ist der häufigste Tumortyp in ausreichend jodversorgten Gebieten. Dieses Tumortyp entspricht im Gegensatz zum follikulären Karzinom einem grob-invasiven, nicht gekapselten Tumor und ist durch den Nachweis großer Milchglaskerne und typischer Kerneinschlüsse charakterisiert. Die Metastasierung erfolgt überwiegend lymphogen (zervikal). Wegweisend für die Diagnose sind umschriebene Verkalkungsherde (Psammomkörper) (40, 75, 81, 85, 209). Häufiger als rein papilläre Karzinome finden sich Mischtumore mit teils papillären teils follikulären Anteilen. Diese Mischtumore werden grundsätzlich dem papillären Karzinomtyp zugeordnet, da sie in ihrem biologischen Verhalten diesem Karzinomtyp gleichen (118, 163, 209).

Die **undifferenzierten (anaplastischen) Karzinome** sind hochmaligne Tumoren mit einem sehr diffusen und infiltrierenden Wachstum. Es können die kleinzellig-anaplastische, großzellig-polymorphe und die spindelzellige Form unterschieden werden. Wichtig ist bei den kleinzelligen Formen die histologische Abgrenzung gegenüber einem malignen Lymphom der Schilddrüse. Dieser Karzinomtyp breitet sich sowohl lymphogen als auch hämatogen aus (1).

Ein **malignes Lymphom** kann die Schilddrüse im Rahmen einer systemischen Erkrankung befallen, oder das Lymphom tritt isoliert in der Schilddrüse, häufig auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis, auf. Histologisch handelt es sich fast immer um Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe, besonders um zentroblastische und immunoblastische Lymphome (89, 240).

Das **C-Zellkarzinom oder medulläre Schilddrüsenkarzinom** leitet sich von den Calcitonin-produzierenden C-Zellen ab und kommt sowohl sporadisch als auch familiär vor (isoliert oder im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie). Histologisch finden sich solid oder trabekulär angeordnete Zellnester mit isomorphen Kernbild. In unklaren Fällen ist der immunchistochemische Nachweis von Calcitonin in den Tumorzellen beweisend (110, 163, 240).



## 1.2 Klinik

Die klinische Symptomatik des Schilddrüsenkarzinoms ist eher unspezifisch. Meistens liegt eine rasch wachsende Struma oder ein Strumaknoten mit oder ohne Lokalsymptomatik vor. Mögliche Symptome wie Schluckbeschwerden, Heiserkeit, nicht schluckverschiebbliche Schilddrüse, Stridor, Lymphknotenvergrößerung oder obere Einflusstauung sind seltene Spätsymptome und ein Hinweis auf einen bereits fortgeschrittenen Tumor höheren Malignitätsgrades. In seltensten Fällen kann es zum sogenannten Horner-Syndrom mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus kommen (52, 82, 87, 180).

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome wachsen eher langsam im Vergleich zum undifferenzierten (anaplastischen) Karzinom. Das bedeutet, dass bei einem bereits länger bestehenden Schilddrüsenknoten mit einer geringen Größenzunahme eine Malignität nicht ausgeschlossen werden kann (16). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom zeigt eine gleichmäßige Altersverteilung und kann auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftreten (16, 57). Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom besitzt seinen Altersgipfel etwa im fünften Lebensjahrzehnt und findet sich bei jüngeren Patienten nur selten (104, 122, 165).

Verglichen mit anderen Karzinomformen wächst das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom viel schneller, so dass es bereits nach wenigen Wochen zu einer Recurrensparese oder einer hochgradigen Trachealstenose als Zeichen des fortgeschrittenen Tumorwachstums kommen kann. Der Tumor ist von einer derben Konsistenz mit Ausbreitung auf beide Schilddrüsenlappen und ist häufig mit den umgebenden Strukturen verbacken. Es sind überwiegend ältere Patienten betroffen (1, 93, 104).

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Anamneseerhebung (insbesondere in punkto Familienanamnese) wichtig, da diese wichtige Hinweise für die richtige Diagnosestellung liefert. Klinisch können therapeutisch schwer zu beeinflussende Durchfälle, die durch die

paraneoplastische Sekretion vasoaktiver Substanzen verursacht sind (etwa 20-30% der Patienten), an das Vorliegen dieses Schilddrüsenkarzinoms denken lassen. Beim Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sollte man differentialdiagnostisch an ein Phäochromozytom im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ II) denken (23).

Die multiple endokrine Neoplasie kommt in verschiedenen Organen vor und wird in 3 Untergruppen eingeteilt: Wermer –Syndrom (MEN I), Sipple-Syndrom (MEN IIa) und Golin-Syndrom (MEN IIb). Die MEN-Syndrome werden autosomal-dominant vererbt und werden durch Mutationen in Tumor-Suppressorgenen (MEN I) oder in Protoonkogenen (MEN II) verursacht. MEN II umfasst ein medulläres (C-Zellen-)Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und primäres Hyperparathyreoidismus (MEN IIa) oder multiple Ganglioneuromatose (MEN IIb). Man sollte deshalb bei medullären Schilddrüsenkarzinomen, endokrinen Pankreastumoren (Gastrinomen, Insulinomen), Phäochromozytomen und primärem Hyperparathyreoidismus immer an die Möglichkeit eines MEN-Syndroms denken (insbesondere bei positiver Familienanamnese mit gleichen Erkrankungen) und bei begründetem Verdacht genetische Diagnostik durchführen (23, 92).

### **1.3 Primärtherapie und Diagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom**

#### **1.3.1 Basisdiagnostik**

Die Basis- bzw. Routinediagnostik bei der Abklärung eines Schilddrüsenknotens umfasst eine klinische Untersuchung, Sonographie und Szintigraphie (11, 17, 141, 160, 176). Ziel einer weiteren diagnostischen Abklärung mittels spezieller Verfahren ist die Abgrenzung benignen

Veränderungen von malignen oder hochgradig malignomverdächtigen Befunden (197). Außerdem soll eine unnötige Operation vermieden werden, da trotz des eher häufiger vorkommenden Krankheitsbildes Struma die Prävalenz eines Schilddrüsentumors eher niedrig ist (196, 240).

Im Rahmen der Diagnostik erfolgt als erstes eine umfassende Anamneseerhebung. Sind dem Patienten Fälle von Schilddrüsentumoren in der Verwandtschaft bekannt (Familienanamnese, wichtig v.a. beim medullären C-Zellkarzinom der Schilddrüse)? Wurde beim Patienten eine Bestrahlung der Kopf-Hals-Region vor 10-20 Jahren, insbesondere in der Kindheit durchgeführt (Risikofaktoren)? Hat der Patient bei sich solche Symptome wie eine rasch wachsende Struma trotz Substitution bemerkt? Solche Fragen können die richtige Diagnosestellung unterstützen (87, 103, 180). Die ersten Schritte der apparativen Diagnostik bei Schilddrüsenknoten stellen Schilddrüsenultraschall und –szintigraphie dar (10, 45, 86, 130, 158, 160, 212). Lassen sich mit diesen Verfahren umschriebene Herdbefunde nachweisen, die einem Malignom entsprechen könnten (sonographisch echoinhomogener, meist echoarmer, unscharf begrenzter, hyperperfundierter und szintigraphisch „kalter“ Knoten), sind die Feinnadelpunktion und die zytologische Beurteilung dieser Bezirke erforderlich (46, 68, 169, 192, 213). Das Schilddrüsenprotein Thyreoglobulin liefert keine Aussage bezüglich der Dignität eines Prozesses und wird v.a. als Tumormarker nach Thyreoidektomie und Radiojodablation bei differenzierten Karzinomen eingesetzt (69, 96, 163, 173, 240). Bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (z.B. bei positiver Familienanamnese) müssen andere endokrinologische Krankheitsbilder - MEN II - ausgeschlossen werden. Bei verdächtigen oder unklaren Befunden wird eine Feinnadelpunktion zur zytologischen Abklärung durchgeführt (159, 216).

Das Risiko für das Vorliegen eines Malignoms steigt, wenn es sich um einen solitären echoarmen komplexen Schilddrüsenknoten bei jüngeren Patienten handelt; wenn jenseits des

60ten Lebensjahres ein neuer Knoten entsteht; wenn es sich um einen solitären Knoten in einer sonst unauffälligen Schilddrüse handelt und beim Vorliegen von Risikofaktoren (s.o.) (61, 127, 165). Eine suspekte Zytologie muss immer histologisch, letztendlich im Rahmen einer Operation, abgeklärt werden (185, 217, 241). Ein solitärer, echoarmer und meist kalter Knoten bei jüngeren Patienten sollte auch bei unauffälligen Zytologie operiert werden (184). Ein szintigraphisch „kalter“ Knoten mit sonographisch heterogenem Echomuster in einer multinodös veränderten Struma ohne einer eindeutigen Wachstumstendenz, verbunden mit einer unauffälligen Zytologie, sollte zunächst beobachtet und nur bei eindeutiger Größenzunahme operiert werden (111, 184, 186).

#### **1.3.1.1 Ultraschall**

Heute eingesetzte Geräte stellen einen Knoten schon ab 3 mm Größe dar, sowie eine Kapsel um den Knoten, Lappenbeteiligung und zystische Veränderungen. Oft zeigt das Ultraschallbild mehrere Knoten, auch wenn klinisch jedoch nur einer getastet wurde (60, 86, 114, 131, 159, 171).

Im Rahmen der Sonographie sollten folgende Befunde erhoben werden:

- genaue Bestimmung der Knotengröße und Knotenlokalisierung (115, 230).
- Differenzierung zwischen einzelnen Knoten (höheres Karzinomrisiko) und multinodöser Struma (geringeres Karzinomrisiko) (80, 115, 174, 230).
- Beobachtung knotiger Vergrößerungen (80, 115, 174, 230).
- Morphologische Differenzierung zwischen zystischen und soliden Knoten, sowie Diagnostik von Einblutungen in das Schilddrüsengewebe (188, 212).
- Darstellung von Verkalkungen (typisch für das papilläre Karzinom) (174).
- Abgrenzung des Schilddrüsengewebes vom umliegenden Gewebe und Invasion in

Nachbarstrukturen (66, 146).

- Hinweise auf versteckte Malignität in der Schilddrüse in Fällen zervikaler Adenopathie aufgrund von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor (131, 148).
- Diagnostik klinisch unauffälliger Lymphknotenadenopathie (80, 230).
- Verlaufskontrolle bzw. Reaktion des Schilddrüsengewebes auf Hormonsuppression und Kontrolle der Schilddrüse nach Bestrahlungen (97, 146).
- Suche nach Lokalrezidiven oder Metastasen bei bekanntem Schilddrüsenkarzinom (z.B. nichttastbare Rezidive des medullären Karzinoms im Halsbereich) (110, 146).
- Gute Bildgebung nach iv. Kontrastmittelgabe falls Szintigraphiedurchführung unmöglich ist (60, 114).

Die Technik ist nicht invasiv, weniger zeitaufwendig, erlaubt mehrere Untersuchungen in kürzeren Zeitabständen ohne jegliche Strahlenbelastung (wichtig für Kinder und Schwangere), ist gewöhnlich nicht zu teuer und kann bei Patienten unter Schilddrüsenmedikation eingesetzt werden. Mit Hilfe des Farbdopplers können Randvaskularisationen dargestellt werden, was für die Tumordiagnostik hilfreich sein kann (114, 171). Der Ultraschall besitzt eine höhere morphologische Sensitivität als die Szintigraphie, aber eine nur geringe Spezifität. So kann man mittels Sonographie nicht sicher zwischen heißen und kalten Knoten bzw. zwischen benigne und maligne unterscheiden (113, 146, 160).

Die Metastasen in der Schilddrüse selber stellen sich entweder einzeln oder multipel mit einem abgrenzbaren Rand, ohne Verkalkungen und oft mit zystischen Anteilen dar (115, 131, 148, 211, 229).

63% der Schilddrüsenkarzinome erscheinen im Ultraschallbild als echoarme, 26% als echogleiche Areale. Echoreiche Gewebsveränderungen sind eher charakteristisch für

Benignität (14, 80, 146, 159, 230).

Ein wichtiger Punkt bei der Schilddrüsendiagnostik mittels Sonographie ist Unterstützung bzw. „Führung“ der Feinnadelaspiration (FNA). Die Kombination aus Ultraschall und FNA erlaubt eine Beurteilung der Zytologie und klinisch nichttastbarer Gewebsläsionen und dient der Metastasenfrüherkennung (33, 47, 144, 159, 176).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Ultraschall als Untersuchungsmethode erster Wahl bei Verdacht auf Primärtumore, multinoduläre Tumore, bei unklarer Lymphadenopathie und im Rahmen der Schilddrüsenachsorge zu sehen ist (40, 80, 97, 115, 146, 159, 175, 230). Diese Methode stellt jedoch keinen Ersatz für andere Untersuchungstechniken dar und liefert nur in Verbindung mit weiteren diagnostischen Verfahren verwertbare Ergebnisse für die Karzinomdiagnostik und –staging, sowie im Rahmen von Verlaufskontrollen und Nachuntersuchungen beim primär erfolgreich therapierten Schilddrüsenmalignom.

### **1.3.2 Präoperative morphologische Diagnostik**

Zur präoperativen morphologischen Diagnostik ist die Feinnadelpunktion wünschenswert, weil sie mit hoher Sensitivität die Unterscheidung zwischen benignen und malignen kalten Knoten der Schilddrüse und unter Umständen auch bereits eine spezifische Tumorklassifikation (z.B. papilläres Karzinom) erlaubt und hilft, Zweiteingriffe zu vermeiden. Ein negativer Befund schließt allerdings letztendlich ein Karzinom nicht aus. Dies gilt insbesondere für follikuläre Tumoren (follikuläres Adenom vs. follikuläres Karzinom), deren Dignität zytologisch nicht bestimmbar ist. In diesem Fall wird in aller Regel eine operative Abklärung durchgeführt (42). Bei Patienten, besonders jüngeren Alters, mit einem rasch wachsenden Knoten ist die FNA immer indiziert, wobei meist auch eine histologische Überprüfung des Befundes erforderlich ist. (57) Die Feinnadelbiopsie bzw. –aspiration sollte

heute ultraschallgezielt durchgeführt werden, weil dadurch die diagnostische Treffsicherheit erhöht wird (47, 82, 144, 159, 176).

### **1.3.3 Operation**

Regeleingriff nach gesicherter Diagnosestellung ist bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen die vollständige Thyreoidektomie mit Entfernung der angrenzenden Lymphknoten beider medialer Kompartimente (zentrale Lymphknotendissektion) unter Identifizierung und Schonung beider Stimmbandnerven (Nn. Laryngei recurrentes) und Erhalt mindestens einer Nebenschilddrüse (29, 73). Bei palpatorisch oder sonographisch verdächtigen Lymphknoten im Bereich der lateralen Kompartimente wird tumorseitig oder kontralateral eine zusätzliche laterale Lymphknotendissektion durchgeführt (73, 241).

Beim Mikrokarzinom mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger und fehlendem Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (pT1N0M0), wird auf die totale Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion verzichtet. Hier ist die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie onkologisch adäquat (42, 241).

## 1.4 Therapie

### 1.4.1 Radioablative Jodtherapie (Radiojodtherapie)

Der Grund für die exzellente Prognose bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist das gute Ansprechen der Tumorzellen auf die Behandlung mit Radiojod. Diese sogenannte Radiojodtherapie (RJT) ist ein nuklearmedizinisches Therapieverfahren zur Behandlung des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms, sowie der SD-Autonomie, der Basedow-Krankheit und der SD-Vergrößerung (Struma) (12, 13, 17, 30, 88, 98, 105, 106, 142).

Ziel der RJT nach totaler Thyreoidektomie ist neben der Ablation von evtl. noch vorhandenem restlichen Schilddrüsengewebe (z.B. Lobus pyramidalis) der Nachweis bzw. Ausschluss von speichernden Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen und deren Behandlung mit kurativer oder palliativer Intention (43, 134, 135, 177, 199). Inoperable und nicht vollständig operable Tumormassen werden ebenfalls mit der RJT behandelt. Keine Indikation zur RJT stellen das medulläre und anaplastische Karzinom dar. Kontraindikationen für die RJT sind Schwangerschaft und Stillperiode (126).

Grundlage der diagnostischen  $^{131}\text{J}$ -Szintigraphie und der Radiojodtherapie ist die Jodaufnahme durch Natrium-Jodid-Symporter in das Schilddrüsengewebe. Die Natrium-Jodid-Symporter können dabei alle Jodisotope transportieren (32, 41, 223). Die Fähigkeit zur Speicherung von Radiojod kann im Verlauf der Erkrankung mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors abnehmen. Daher ist eine frühzeitige Therapie mit hohen Aktivitäten von  $^{131}\text{J}$  zur Erzielung einer maximalen Radiojodaufnahme anzustreben. Die Radiojodtherapie entwickelt dabei die grösste Effizienz in der Ablation von Schilddrüsenrestgewebe und von kleinen oder disseminierten pulmonalen Metastasen,



während Knochenmetastasen weniger gut ansprechen (136, 175, 177, 205). Durch die postoperative Ablation von Restschilddrüsengewebe werden optimale Voraussetzungen für die Nachsorgediagnostik mit Radiojod und Thyreoglobulin (Tg) geschaffen. Die Fernmetastasen sind häufig erst nach erfolgreicher Ablation des Restschilddrüsengewebes wegen ihres geringen Radiojoduptakes szintigraphisch nachweisbar (175, 205).

In Deutschland wird die RJT grundsätzlich nur unter stationären Bedingungen durchgeführt. Eingesetzt wird das radioaktive Jodisotop  $^{131}\text{J}$ . Nach einer totalen Thyreoidektomie dürfen postoperativ keine Schilddrüsenhormonsubstitution und keine Applikation von jodhaltigen Medikamenten oder Kontrastmitteln erfolgen, um nach 3-4 Wochen eine vorbereitende Diagnostik durchführen zu können. Diese besteht aus einer klinischen Untersuchung, Labor (basale TSH-Spiegel möglichst  $> 30 \text{ mU/L}$  für die optimale Radiojodaufnahme), Hals-Sonographie und Radiojodtest (Verabreichung von 10-20 MBq und deren Uptake-Messung nach 24 h) zur Abschätzung des restlichen Schilddrüsengewebes und Feststellung verdächtiger Lymphknoten (42, 49, 71, 98, 136, 177).

Zur Ablation vom Restgewebe werden Standardaktivitäten von 1-5 GBq  $^{131}\text{J}$ , und bei der RJT von den Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen, inoperablen sowie nicht vollständig operablen Tumoren die Standardaktivitäten von 5-8 GBq  $^{131}\text{J}$  verabreicht (21, 126, 136). Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des  $^{131}\text{J}$  (überwiegender Anteil als  $\beta$ -Strahlung, geringe  $\gamma$ -Strahlung) werden benachbarte Strukturen nur gering von der Strahlung betroffen. Speicheldrüsen, Schweißdrüsen, Magenschleimhaut, Nieren, Blase sind lediglich an der Ausscheidung des Jods beteiligt und erhalten nur eine geringe Strahlendosis. Die  $\beta$ -Strahlung von  $^{131}\text{J}$  stellt die therapeutische Komponente (Zerstörung des SD-Gewebes) dar, während die  $\gamma$ -Strahlung der diagnostischen Bildgebung bei der Szintigraphie dient (78).

Die für eine wirksame Ablation erforderlichen hohen TSH-Werte werden entweder mittels Schilddrüsenhormonentzug oder durch die Gabe von gentechnisch hergestelltem TSH (rh

TSH, rekombinantes humanes TSH) erzielt (53). Frühestens 48-72 h nach der  $^{131}\text{J}$ -Applikation wird eine posttherapeutische Ganzkörperszintigraphie zum endgültigen Staging durchgeführt, welche unter Umständen Aufschluss über Progression oder Regression der Erkrankung geben kann. Die RJT wird seit den 1940er Jahren durchgeführt und gilt als nebenwirkungsarm und auch in der langjährigen Verlaufsbeobachtung als sicher (20, 133). Die sich an die Operation und RJT anschließende Nachsorge setzt sich v.a. aus regelmäßigen Bestimmungen des Serumthyreoglobulinspiegels und der Durchführung von  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörper-scans zur Feststellung eines Tumorrezidivs und eventueller Metastasen zusammen (7, 97, 143). Darüber hinaus stellt die  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperszintigraphie eine wichtige Komponente zur Kontrolle der Effektivität der ablativen Radiojodtherapie dar (s.o.) (190, 219).

#### **1.4.2 Jodszintigraphie (Ganzkörperszintigraphie mit Radiojod)**

Die Ganzkörperszintigraphie mit  $^{131}\text{J}$ -Natriumjodid dient dem Nachweis jodspeichernder Metastasen und Rezidive des differenzierten SD-Karzinoms nach Operation und RJT (120). Man führt sie entweder im Anschluss an eine Radiojodtherapie oder im Rahmen einer sogenannten Testszintigraphie nach oraler oder iv. Applikation von ca. 300 MBq  $^{131}\text{J}$  durch (34, 42, 53, 116, 196, 218, 219).

Wichtig ist, dass der Patient sich in einem hypothyreoten Zustand befindet, d.h. die Schilddrüsenhormone müssen rechtzeitig (T3 2 Wochen, T4 6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Alternativ kann ein rekombinantes TSH verabreicht werden. Der hypothyreote Funktionszustand wird anhand des basalen TSH-Wertes ( $>40 \mu\text{U/ml}$ ) gemessen. Eine sichere Aussage über das Vorliegen von jodspeichernden Metastasen ist nur bei thyreoidektomierten Patienten möglich. 48 und 72h nach Applikation des  $^{131}\text{J}$  werden Szintigramme des gesamten Körpers ( $^{131}\text{J}$ -Ganzkörper-scan) und Teilkörperaufnahmen in ventraler und dorsaler Projektion

angefertigt (50). Bei einem Normalbefund kommt es zu einer physiologischen Aktivitätsanreicherung in den Speicheldrüsen, im Mundbereich, im Magen, Darm und Blase (Urinkontamination!). Jodspeichernde Metastasen können diffus oder umschrieben in den Weichteilen des Halses, in der Lunge, Leber, Gehirn und im Skelettsystem auftreten. Beckenmetastasen, die man häufig schlecht von der physiologischen Dickdarmaktivität abgrenzen kann, werden nach Darmentleerung besser sichtbar (49, 78, 91, 152).

In der Darstellung persistierender Schilddrüsenreste zeigt die  $^{131}\text{J}$ -Szintigraphie im Vergleich zu MRT, US und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitril-Szintigraphie eine höhere Sensitivität und Spezifität (44, 66, 238). Eine Radioablation dieser verbessert die Prognose beim diagnostizierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (44).

Eine genaue Lokalisation der Speicherherde ist jedoch aufgrund der mangelhaften Darstellung anatomischer Strukturen auf dem Radiojodscan sehr schwierig (243). Zusätzlich erschwerend wirkt sich die physiologische Ausscheidung des Radiopharmakons auf die Interpretation der Befunde aus. Mitunter ist deshalb eine sichere Abgrenzung zwischen physiologisch bedingtem Herd bzw. pathologischer Anreicherung ohne zu Hilfenahme weiterer bildgebender Verfahren nicht möglich. Um dieses Problem zu umgehen, werden andere Modalitäten, wie zum Beispiel CT, MRT oder Knochenszintigraphie mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP oder -HMDP ergänzend durchgeführt (6, 19, 27, 36, 38, 40, 42, 134).

## **1.5 Ergänzende Bildgebung**

### **1.5.1 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)**

Im Vergleich zum Ultraschall besitzen CT und MRT eine geringere Sensitivität bei der Darstellung der Läsionen innerhalb der Schilddrüse, liefern aber bessere Bilder der mediastinalen Ausdehnung der Schilddrüse und somit möglicherweise der Karzinomausbreitung als Ultraschall und Röntgen, und helfen bei der Suche nach Fernmetastasen (108, 113, 146, 222). Die CT in Verbindung mit US kann in solchen Fällen zur Beurteilung der Schilddrüse herangezogen werden, falls eine Szintigraphie nicht möglich ist, z.B. nach Kontrastmittelgabe (232). Nachteil von der CT sind höhere Kosten, Schluck- und Atemartefakte sowie notwendiges Verabreichen jodierter Kontrastmittel zur Identifizierung von Halsgefäßen und Thoraxstrukturen, was wiederum die nachfolgende Radiojodtherapie verzögern oder gänzlich blockieren kann (108, 181). Die MRT kann anstatt von der CT oder zur weiteren Klärung unklarer CT-Befunde verwendet werden. Diese Diagnostikmethode ist besser im Vergleich zur CT in punkto Gewebsdifferenzierung (z.B. bei fibrinoiden und anderen Tumoren), besitzt jedoch eine schlechtere räumliche Auflösung als die CT und zeigt keine Kalzifizierungen (94, 146, 231). Die MRT liefert mit der CT vergleichbare Bilder der Gefäße und substernaler Strukturen ohne Kontrastmittelgabe sowie ohne jegliche Strahlenbelastung (6, 108, 149, 227).

In manchen Studien erwies sich der Einsatz von MRT im Rahmen von Nachuntersuchungen bei erhöhten Thyreoglobulinwerten als gewinnbringend (44).

Die Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms stellen sich im CT als Areale geringer Dichte und im MRT in unterschiedlicher Signalintensität dar (>50% der Metastasen im MRT hypodens gewichtet oder gadoliniumverstärkt T1 gewichtet). Somit können die CT und MRT

auf mögliche Metastasen eines Schilddrüsenmalignoms hinweisen (63, 208, 229).

Insgesamt können die CT und MRT wichtige Hinweise besonders beim Vorliegen einer extrakapsulären Ausdehnung und (Fern)Metastasen liefern und dadurch die Basisdiagnostik der Schilddrüsentumore im Rahmen von Staging, Verlauf und Nachuntersuchungen sinnvoll ergänzen (27, 146, 215).

### **1.5.2 Konventionelles Röntgen**

Konventionelles Röntgen wird dann durchgeführt, wenn sich in der posttherapeutischen Radiojodszintigraphie Hinweise auf Filiae in Knochen oder Lunge ergeben (129). Das Schilddrüsenkarzinom metastasiert im Skelett sowohl osteolytisch als auch osteoplastisch. Auch eine gemischte osteolytisch-osteoplastische Metastasierung ist möglich (71, 132, 172). Osteolytische Metastasen zeichnen sich durch unterschiedlich grosse, unscharf begrenzte Destruktionen aus, die zunächst in der Spongiosa, später auch in der Kompakta auftreten. Randsklerosen und periostale Reaktionen fehlen meist (132, 179). Bei osteoplastischen Metastasen finden sich meist unscharf begrenzte Bereiche erhöhter Dichte, in denen die normale Knochenstruktur nicht mehr erkennbar ist. Die knöchernen Grenzen können sich auflösen. Ursache ist eine Ablagerung von neugebildetem metaplastischen Knochen. Die gemischt osteolytisch-osteoplastischen Metastasen zeigen ein fleckförmiges Bild mit einem Nebeneinander von osteolytischen und osteoplastischen Veränderungen (132, 179).

### **1.5.3 Knochenszintigraphie (nuklearmedizinische Bildgebung)**

Im Rahmen der Schilddrüsentumordiagnostik dient die Knochenszintigraphie dem Metastassennachweis (Staging, Verlaufs- und Therapiekontrolle) (36). Die 3-Phasen-

Skelettszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP oder -HMDP kann bei der Differenzierung zwischen entzündlichen und tumorösen Skelettveränderungen helfen (50, 74, 138). Die Knochenszintigraphie besitzt zwar eine hohe Sensitivität bei der Suche nach Knochenmetastasen, jedoch eine geringere Spezifität bei der Differenzierung zwischen osteoplastischen und osteoklastischen Metastasen (200).

#### **1.5.4 Positronen-Emissions-Computer-Tomographie $^{18}\text{F}$ -FDG-PET**

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET besitzt eine höhere Sensitivität bei der Suche nach Knochenmetastasen als das Ganzkörperscan mit dem Radiopharmakon  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (200). Außerdem kann eine genauere Differenzierung mit  $^{18}\text{F}$ -PET zwischen gut- und bösartigen Defekten des osteolytischen oder osteoplastischen Ursprungs unabhängig von der Lokalisation gemacht werden (4, 38, 99, 200, 201, 202, 203). Der Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist ein erheblicher Zeitaufwand und höhere Kosten. Für die Darstellung oder zum Ausschluss minimalster Schilddrüsenreste haben sich PET wie auch MRT, US und  $^{99m}\text{Tc}$ -Isonitril nicht bewährt (44). Das Ganzkörperscan mit Radiojod  $^{131}\text{J}$  ist dem  $^{18}\text{F}$ -PET in der Darstellung jodpositiver Metastasen überlegen (146).  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET hat sich jedoch in der Nachsorge speziell bei Patienten mit negativen Radiojodscans als ein diagnostisch wertvolles bildgebendes Verfahren erwiesen (79, 175).

#### **1.5.5 $^{201}\text{Tl}$ , $^{99m}\text{Tc}$ -Isonitril (MIBI) oder -Tetrofosmin**

$^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -Isonitril (MIBI) oder -Tetrofosmin werden in der Nachsorge des differenzierten SD-Karzinoms, insbesondere bei der Suche nach Fernmetastasen, eingesetzt (19, 31, 128, 153).

Diese Radiopharmaka können im Gegensatz zu  $^{131}\text{J}$  unter Hormonsuppression eingesetzt werden. Sie können v.a. jodnegative Metastasen bei Patienten mit unklaren hohen Thyreoglobulinwerten darstellen, was mit  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan nicht möglich ist. Obwohl man in Studien keine bedeutsamen Unterschiede zwischen  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitril bezüglich der Fernmetastasendiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom festgestellt hatte, erwies sich  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitril aufgrund leichter Verfügbarkeit, geringerer Strahlenbelastung und besserer Bildqualität vorteilhafter als  $^{201}\text{Tl}$  (238).

Eine Kombination aus  $^{131}\text{J}$  mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitril oder  $^{201}\text{Tl}$  ergibt eine sehr effektive Methode der Metastasensuche. Eine Kombination aus  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  und  $^{201}\text{Tl}$ -Ganzkörperscan und Thyreoglobulin kann eingesetzt werden unter Thyroxintherapie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei bekanntem differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach einer erfolgreichen Ablation von Schilddrüsenresten (24, 37, 67, 238).

### **1.5.6 Ultraschall**

In der Nachsorge beim differenzierten SD-Karzinom wird Ultraschall dazu verwendet, um das Schilddrüsengewebe, die benachbarten Lymphknoten und deren metastatischen Veränderungen, sowie die Halswirbelsäule und die daran angrenzenden Strukturen zu differenzieren und zu beurteilen.

## **1.6 Fragestellung und Ziel der Studie**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung inwieweit die Doppelisotopenszintigraphie die genaue Lokalisation der Fernmetastasen beim differenzierten SD-Karzinom feststellen, und die Differenzierung bzw. Abgrenzung unklarer Befunde und physiologischer Speicherung von den pathologischen Anreicherungen treffen kann.

Ziel dieser Arbeit ist außerdem eine kritische Beurteilung der Wertigkeit der Kombination aus Knochen- und Radiojodganzkörperszintigraphie (Doppelisotopenszintigraphie) in der Diagnostik der Fernmetastasen beim differenzierten SD-Karzinom anhand des Vergleichs der doppelisotopenszintigraphischen Aufnahmen mit der tomographischen Bildgebung (CT oder MRT) und Durchsicht der verfügbaren Literatur.

Es soll dabei insbesondere die Wichtigkeit der Doppelisotopentechnik bzw. –szintigraphie (DIT bzw. DIS) in der Behandlungsplanung überprüft werden. Diesbezüglich soll beantwortet werden, in welchem Ausmaß zusätzlich zu Standarddiagnostik durchgeführte DIS den Behandlungsplan des jeweiligen Patienten mit aktiven (jodspeichernden) Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms beeinflusst.



## **2. Patientenkollektiv und Methode**

### **2.1 Patientendaten**

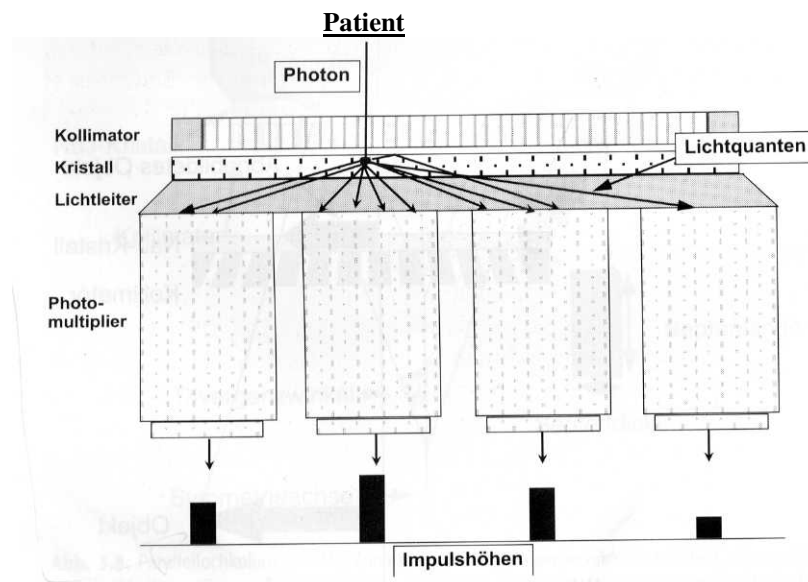
Im Zeitraum März 2002 bis Dezember 2005 wurden 21 Patienten (8 Männer, 13 Frauen) im Alter zwischen 23 und 78 Jahren untersucht, bei denen mittels der Doppelisotopentechnik (DIT) ein unklarer Befund in der Jodsintigraphie nach der Radiojodtherapie weiter abgeklärt wurde. Die Karzinomhistologie teilte sich auf in 9 papilläre und 12 follikuläre Karzinome. Nach der UICC-Klassifikation hatten 3 Patienten Tumorstadium pT1, 2 Patienten Tumorstadium pT2, 6 Patienten pT3 und 5 Patienten pT4. Darüber hinaus hatten 2 Patienten Stadium Tx und 3 Patienten „Primary not found“. Alle Patienten hatten eine Thyreoidektomie und bekamen eine oder mehrere Radiojodtherapien. Der Verdacht auf Fernmetastasen wurde entweder durch die CT, MRT oder die Nachsorge (durchschnittlicher Nachsorgezeitraum betrug 21,5 Monate) weiter überprüft. Nähere Einzelheiten ergeben sich aus der Tabelle im Anhang.

### **2.2 Aufbau einer Gamma-Kamera**

Eine Gamma-Kamera ist ein Detektorsystem zur Messung der zeitlichen und räumlichen Aktivitätsverteilung im Patienten. Im Unterschied zum Scanner kann ein größerer Objektbereich auf einmal erfasst werden.

Die Gamma-Kamera ist nach dem Anger-Prinzip (1958) aufgebaut. Der Messkopf besteht aus einem Kollimator (meist Parallellochkollimator als Richtungsanalysator einfallender Photonen, s.u.), einem Szintillationskristall (1 Zoll breitem Natriumjodidkristall), einem

Lichtleiter und mehreren Photomultiplern (bis zu 90), welche die Lichtblitze in elektrische Signale umwandeln und sie der nachfolgenden Elektronik zuführen. Die vom Patienten (nach der iv. Applikation von z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ ) emittierten  $\gamma$ -Quanten erzeugen im Natriumjodidkristall Lichtblitze, die, wie schon oben erwähnt, vom Photomultiplier in elektrische Impulse umgewandelt werden (48, 154, 198). Die Empfindlichkeit zur Detektion von  $\gamma$ -Quanten einer Gamma-Kamera hängt ab vom Kollimator, Natriumjodidkristall (zur Registrierung von Impulsen) und der Breite des Energiefensters (48). Die folgende Abbildung zeigt den schematischen Aufbau einer Gamma-Kamera, nähere Einzelheiten im Text.



**Abb. 2.1:** Schematischer Aufbau einer Gamma-Kamera (nach Elser, 1999 S.30).

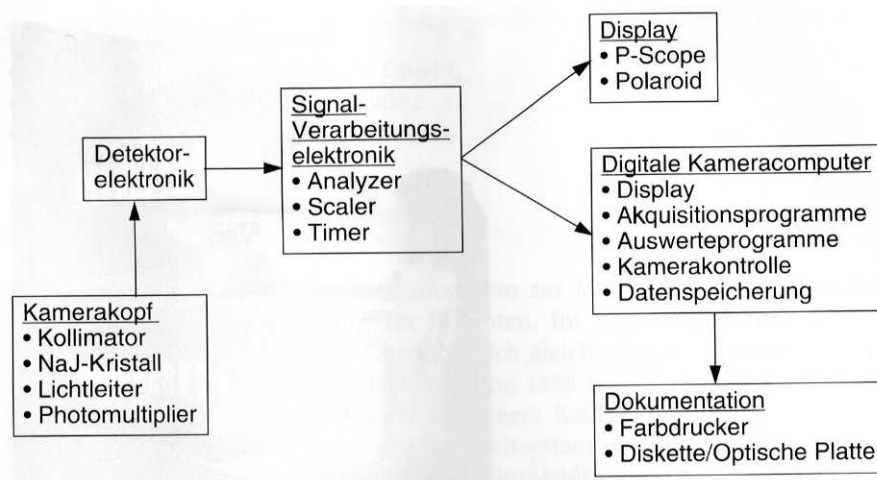
Eine Widerstandsmatrix kodiert mittels x- und y-Signale elektronisch den Entstehungsort und wichtet die Signale der beteiligten Photomultiplier. Gleichzeitig werden alle Ausgangssignale der einzelnen Photomultiplier aufsummiert und einem Impulshöhenanalysator zugeführt (Energiesummensignal).

Das Energiesummensignal ist proportional zur Energie der absorbierten  $\gamma$ -Quanten. Liegt das Summensignal innerhalb eines zuvor eingestellten Energieintervalls, werden die

entsprechenden x- und y-Signale der Widerstandsmatrix übernommen. Diese x- und y-Signale aus der Widerstandsmatrix werden durch einen Analogon-Digital-Wandler in digitale Zahlenpaare umgeformt der digitalen Speicheradresse bzw. -zelle. Jede Speicherzelle repräsentiert ein quadratisches Bildelement (Pixel). Die Höhe der Aktivitätsmenge im entsprechenden Objektvolumenelement ist direkt proportional der Summe der Impulse der Speicherzelle. Das Szintigramm ergibt sich letztendlich aus den Einzelsignalen innerhalb einer bestimmten Messzeit innerhalb eines definierten Energieintervalls (48, 154, 198).

Die Impulszeit jedes Pixels bestimmt einen Farbwert. Das Bild wird aus einzelnen Pixeln aufgebaut. Bei SPECT-Aufnahmen sind 64\*64 bzw. 128\*128 Pixel üblich (256\*256 für Einzelaufnahmen, 256\*1024 für Ganzkörperaufnahmen).

Die endgültige Dokumentation läuft über einen Röntgenfilm oder einen Farbausdruck. Für Ganzkörperaufnahmen reicht das Gesichtsfeld einer Gamma-Kamera nicht aus. Aus diesem Grund bewegt sich entweder die Kamera über dem liegenden Patienten oder der Patient wird über den feststehenden Kamerakopf gefahren. SPECT-Kameras sind mit rotierenden Kameraköpfen ausgestattet. Um den Abstand des Kamerakopfes zum Patienten möglichst gering zu halten, sind moderne Kameras mit Autokonturprogrammen ausgestattet, die es dem Kamerakopf ermöglichen sich entlang der Patientenkontur zu bewegen (48, 90).



**Abb. 2.2:** Schematischer Aufbau eines Kamera-Aufnahme-Auswertesystems (nach Elser, 1999 S.32).

### 2.2.1 Eigenschaften und Einfluss der Kollimatoren auf Bildgebung

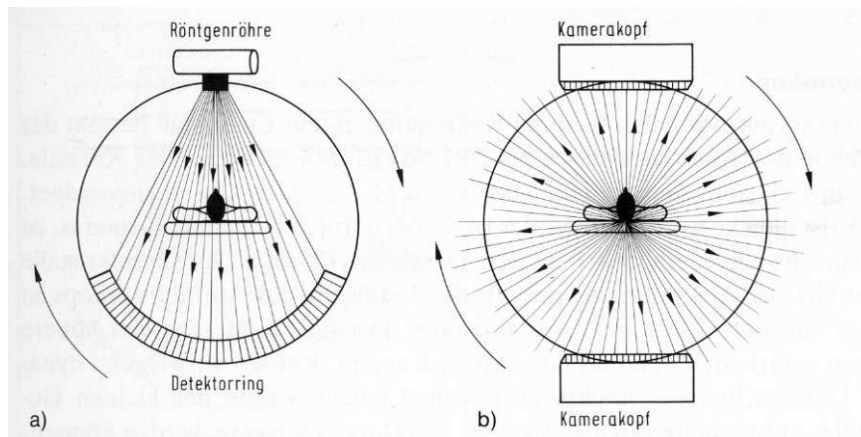
Kollimatoren sind für die szintigraphische Abbildung unerlässlich und dienen der Richtungsanalyse einfallender Photonen an der Gamma-Kamera. Sie dienen der Elimination der Streustrahlung und der exakten Photonlokalisation (193). Messgeräte ohne Kollimatoren sind zwar in der Lage, eine bestimmte Aktivität (z. B. Impulsrate/Zeit) zu messen, die für die szintigraphische Abbildung erforderliche Ermittlung des Entstehungsortes des radioaktiven Zerfalls im Objekt wird jedoch nur nach der Richtungsanalyse möglich. Man unterscheidet fokussierte Kollimatoren (für Scanner), Parallellochkollimatoren und Pinhole- bzw. konvergierende Kollimatoren (für Gamma-Kamera.) Parallellochkollimatoren bzw. Viellochkollimatoren können bis zu 40.000 Öffnungen enthalten. Kollimatoren bestehen aus Öffnungen, die durch Wände (Septen bzw. Bleilamellen) voneinander getrennt sind. Die Septendicke richtet sich nach der  $\gamma$ -Energie des zu detektierenden Radionuklids: je höher die  $\gamma$ -Energie desto höher die Septendicke. In der Routine werden jedoch v.a. niederenergetische Radionuklide (v.a.  $^{99m}\text{Tc}$ ) verwendet, wobei die Septendicke und somit die Dicke des Kollimators einen bestimmten Grenzwert nicht überschreiten sollte (Gefahr der Septenperforation). Dies führt zur Limitierung des Einsatzes der hochenergetischen Radionuklide wie zum Beispiel  $^{131}\text{J}$ . Die Septen fangen quer reinfallende Photonen ab und lassen nur  $\gamma$ -Quanten einer bestimmten Flugrichtung durch. Durch den Kollimator werden also nur  $\gamma$ -Quanten einer bestimmten Flugrichtung für den Nachweis zugelassen (48, 154). Die beim  $^{131}\text{J}$ -Kollimator notwendigen dickeren Septen führen zu niedrigeren Zählraten für  $^{99m}\text{Tc}$  und somit zu Technetiumverlust und einer schlechten Ortsauflösung beim  $^{99m}\text{Tc}$ -Scan. Diese Einschränkung wird jedoch heute durch Verfeinerung und Verbesserung der technischen Ausrüstung behoben. Die breiten Bleilamellen verbessern gleichzeitig die Bildqualität beim  $^{131}\text{J}$ -Scan.

Die Empfindlichkeit (Anzahl durchgelassener Photonen geteilt durch die Anzahl einfallender Photonen) hängt ab von dem Durchmesser der Einzelbohrung, der Anzahl der Bohrungen und der Septenlänge. Die Empfindlichkeit steigt mit Zunahme der Lochzahl und des Lochdurchmessers und Abnahme der Septenlänge (48).

## **2.3 Single-Photon-Emissions-Computertomographie SPECT**

### **(Emissionscomputertomographie)**

SPECT ist eine spezielle nuklearmedizinische Technik zur Darstellung einzelner Körperschnittbilder (154). Das Gerät besteht aus einer „rotierenden“ Gamma-Kamera mit daran angeschlossenen Computer (193). Dabei wird eine spezielle Monokristallkamera oder eine Doppelkopfkamera vom Rechner gesteuert in definierten Winkelstellungen (einmal) um die Längsachse des Patienten rotiert. Die aus dem Patienten nach der iv. Applikation eines Radionuklids (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ ) austretende Strahlung wird von 2 um  $180^\circ$  rotierenden Detektoren (Kameraköpfen) gemessen und bildlich dargestellt. Die digitalisierten Bilddaten werden in einem Computer gespeichert, welcher daraus axiale, sagittale oder koronare Rekonstruktionen berechnet (154, 193). Es können bis zu 128 Bilderschichten in einem Voll- oder Halbkreis erstellt werden (90, 154, 198).



**Abb. 2.3:** Prinzip der Transmissions- und Emissions-Computertomographie (nach Hermann, 1992

S.56). a) Transmissions-CT: Ein Röntgen-Fächerstrahl wird nach Durchstrahlen des Objekts von einem Detektorring gemessen. Röntgenröhre und Detektorring rotieren um 360°.

b) Emissions-CT: Die aus dem Objekt austretende Strahlung wird von zwei Detektoren gemessen. Beide Detektoren rotieren um 180°.

## 2.4 Doppelnukliduntersuchung

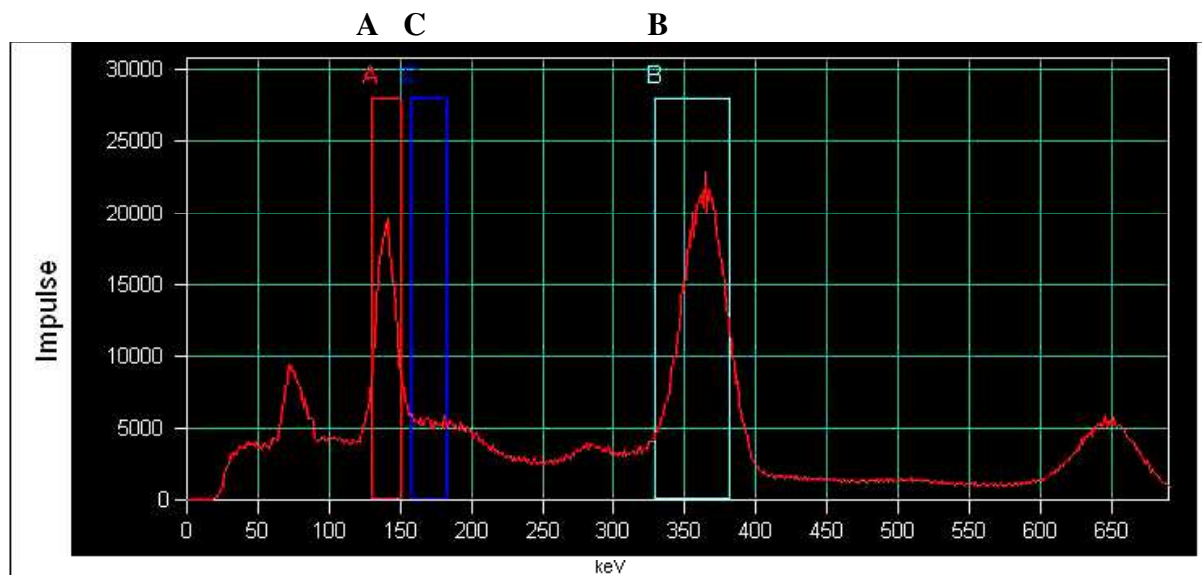
Aufgrund der Verwendung hochspezifischer Tracer wie z.B.  $^{131}\text{J}$  entsteht das Problem einer ungenügenden anatomischen Zuordnung von Speicherherden in den zu untersuchenden Körpervolumen wegen fehlender Organdarstellung. Um dieses Problem zu umgehen, verwandten wir die Doppelnuklidtechnik mit zumindest Darstellung von ossären Strukturen. Bei der Doppelisotopenszintigraphie (DIS) wird simultan die Strahlung des applizierten Tracers  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  (Knochenszintigraphie) und die des  $^{131}\text{J}$  registriert.

### 2.4.1 Doppelnuklidtechnik

Doppelisotopenszintigraphie bedeutet eine simultane Registrierung der Impulse unterschiedlicher Strahlenenergien mit einer Gamma-Kamera. Aus den Impulsdaten der

jeweiligen Energiefenster werden die Bilddaten für Ganzkörperscan bzw. die SPECT generiert. Diese Aufnahmen entstehen zeitgleich und man erhält Bilder sowohl aus dem  $^{99m}\text{Tc}$ - als auch aus dem  $^{131}\text{J}$ -Spektrum. Die Ortsdosisleistung von  $<12\mu\text{Sv/h}$  in 1m Abstand bei  $^{131}\text{J}$  ist deswegen notwendig, da es sonst zu einer Überlagerung des  $^{99m}\text{Tc}$ -Spektrums durch den Compton - Anteil der höherenergetischen  $^{131}\text{J}$ -Strahlung kommt.

Um die restliche Störung aus der  $^{131}\text{J}$ -Comptonstrahlung im  $^{99m}\text{Tc}$ -Fenster zu beseitigen, werden Aufnahmen in einem zusätzlichen dritten Fenster in der unmittelbaren Nähe des  $^{99m}\text{Tc}$ -Peaks registriert. Die hier ermittelten Bilddaten werden von denen des  $^{99m}\text{Tc}$  subtrahiert.



**Abb. 2.4:** Darstellung der Energiefenster von  $^{99m}\text{Tc}$  (A),  $^{131}\text{J}$  (B) und der  $^{131}\text{J}$ -Compton-strahlung (C).

## 2.4.2 Auswertung

Die planaren Ganzkörperscans werden im jeweiligen Energiebild dargestellt. Die SPECT-Aufnahmen werden zuerst rekonstruiert. Im Anschluss werden mit einem Bildfusionsprogramm die Scatterbilder aus der Comptonenergie des  $^{131}\text{J}$  von den  $^{99m}\text{Tc}$ -Bildern subtrahiert. Der resultierende Bilddatensatz wird mit dem des  $^{131}\text{J}$ -Fensters

dreidimensional fusioniert. Dabei ist eine komplizierte Anpassung der räumlichen Lage und Dimension des Körpers nicht notwendig, da die Daten durch die simultane Aufnahme diesbezüglich absolut identisch sind.

Zur Patientenauswertung wurden 3 Kollektive gebildet: a) DIS liefert neue und therapierelevante bzw. -ändernde Befunde, b) DIS klärt Befunde, die zuvor nicht eindeutig zuordenbar waren, c) DIS liefert keine zusätzliche Information.

## **2.5 Szintigraphiedurchführung im Rahmen der Studie**

### **2.5.1 Gamma-Kamera und Aquisitionsparameter**

Im Rahmen unserer Studie wurde eine Doppelkopf-Gamma-Kamera (E.CAM duet; Siemens, Erlangen, Germany) verwendet, ausgerüstet mit einem 1 Zoll breiten Natriumjodidkristall und Hochenergie-Kollimatoren. Etwa 5 Tage nach der Applikation der Therapiedosis war der geeignete Zeitpunkt für die Doppelnukliduntersuchung. Die Aufnahmen wurden zum Zeitpunkt gemacht, wenn die Ortsdosisleistung weniger als  $<12\mu\text{Sv/h}$  in 1m Abstand betrug, da sonst eine zu starke Beeinträchtigung der Bildqualität der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Untersuchung nicht auszuschließen wäre. Alle Patienten bekamen sowohl planare Ganzkörper- als auch tomographische Aufnahmen der interessierenden Körperregion in Doppelnuklidtechnik.

Die SPECT wurde mit 2 um  $180^\circ$  rotierenden Gamma-Kameraköpfen in 64 Schritten (128 Projektionen) mit der Dauer von jeweils 45 s in 2 voneinander unabhängigen Energiefenstern ( $140\text{ keV} \pm 15\%$  für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  und  $360\text{ keV} \pm 15\%$  für  $^{131}\text{J}$ ) durchgeführt. Die Datensätze beider Energiefenster wurden mittels Butterworth-Filter in mehreren aufeinanderfolgenden Schritten rekonstruiert (cycles/cm: 0.8, order: 5; iteration: 16 subsets, 8 iterations; matrix  $128*128$ ).



### **2.5.2 $^{131}\text{J}$ - und Knochenszintigraphie**

Zur Therapie wurden 5000-8000 MBq  $^{131}\text{J}$  verabreicht. In diesem Zeitraum erfolgte keine Schilddrüsenhormonsubstitution und wurde jegliche Jodkontamination vermieden. 2-7 Tage nach der Radiojodapplikation wurden planare Ganzkörperscans und tomographische Aufnahmen aquiriert. Um die Rate an falsch positiven Befunden auf Grund der physiologischen Radiopharmakonausscheidung zu reduzieren, wurde z.B. den Patienten mit einer hohen Traceranreicherung in den Speicheldrüsen empfohlen, diese mit Zitronensaft zu stimulieren, um die  $^{131}\text{J}$ -Ausscheidung zu verbessern. Bei Patienten mit einer hohen intestinalen Anreicherung wurden Laxantien gegeben und die Aufnahmen 4 Tage später nochmals gemacht. Bei Fortbestehen unklarer oder abnormaler  $^{131}\text{J}$ -Speicherung auf den  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscans trotz dieser Maßnahmen wurden die Läsionen als metastasensuspекt eingestuft.

Zur DIS wurde 3 h nach der iv. Applikation von 500 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP eine planare Aufnahme erstellt gefolgt von einer Tomographie, bestehend aus mindestens einer, meistens zwei Kamerapositionen, wobei eine Kameraposition ein Gesichtsfeld von 36,2 cm abdeckte.

### **2.5.3 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)**

Zur Durchführung der Computertomographie wurde ein 16-slice CT-Scanner (Sensation 16; Siemens AG, Erlangen, Germany) verwendet. Für die optimale Beurteilung des Magen-Darm-Traktes wurden jeweils 1500 ml Gastrographin 1.5% (Schierling AG, Berlin, Germany) oral 45 min vor dem Aufnahmezeitpunkt verabreicht. Bei Patienten mit nachfolgender Radiojodapplikation wurde das CT ohne KM durchgeführt. Aquisitionsparameter waren: 120 kV, 160 mAs, CARE dose, 16\*0,75 mm section collimation, 500 ms rotation time, 15 mm

table feet/rotation. Die Rekonstruktion der axialen CT-Bilder erfolgte unter Verwendung von 1.5 mm Schichtdicke mit 50 cm field of view.

MRT wurde unter Verwendung eines 1.5-T Systems (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) durchgeführt. Es wurden T1- und T2-gewichtete Bilder mit und ohne Fettsättigung in den koronaren und axialen Aufnahmen in 5 mm Schichten erstellt. Als KM wurden 10 ml Gadolinium iv. appliziert.

#### **2.5.4 Thyreoglobulin**

Für die Tg-Messungen wurde ein Demeditec-Radioimmunoassay (Kiel-Wellsee, Germany) mit einer analytischen Sensitivität von 0,1 ng/ml verwendet. Um optimale Testergebnisse zu gewährleisten, zeigten alle Patienten einen TSH-Spiegel von mind. 30 mU/l. Ein Tg-Spiegel von < 1ng/ml wurde als normal eingestuft und ergab somit keinen Hinweis auf das Vorhandensein von Schilddrüsengewebe. Um Störeinflüsse auszuschließen, wurden alle Patienten auf die Existenz von Tg-Ak untersucht.

#### **2.5.5 Datenverarbeitung und Bildanalyse**

Zuerst wurden grundsätzlich alle Bilder und Aufnahmen der  $^{131}\text{J}$ - und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie unabhängig von einander und ohne Kenntnis der Ergebnisse durch die CT und MRT von mehreren Nuklearmedizinern beurteilt. Ebenso wurden die SPECT-Aufnahmen ohne Bildfusion ausgewertet. Anschließend wurden alle Patientendaten neu evaluiert und auf der Grundlage der Bildfusion unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer bildgebender Modalitäten und des klinischen Verlaufs beurteilt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Auswertung des Patientenkollektivs**

Die vorliegende Arbeit umfasst 21 Patienten, bei denen entweder der Verdacht auf Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bestand oder sich unklare Befunde in der Radiojodszintigraphie nach einer Radiojodtherapie ergaben. Die Patientengruppe setzte sich aus 8 Männern und 13 Frauen zusammen, das Alter lag zwischen 23 und 78 Jahren, der Mittelwert bei 60,7 Jahren. Zusätzlich zur Standarddiagnostik (Serumthyreoglobulin-Spiegel und  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan) erhielten alle Patienten im Zeitraum März 2002 bis Dezember 2005 je nach Krankheitsverlauf und Anzahl der Radiojodtherapien eine oder zum Teil mehrere Doppelisotopenzintigraphien (DIS). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde immer die erste Doppelisotopenzintigraphie des jeweiligen Patienten ausgewertet.

In 10 Fällen (48%) lieferte die DIS neue, vorher unbekannte Informationen und führte auf diese Weise zu einer Änderung des Behandlungsplans und des Stagings des jeweiligen Patienten (Gruppe 1).

In 6 Fällen (28%) klärte die DIS die Befunde, die man durch andere bildgebende Verfahren erhielt und/oder änderte das Staging des Patienten ohne jedoch eine Therapieänderung nach sich zu ziehen (Gruppe 2).

In 5 Fällen (24%) leistete DIS keinen Beitrag zur weiteren Patientenbehandlung (Gruppe 3).

### **3.1.1 Patientengruppe 1 (Diagnostik pathologischer Befunde mit Therapieänderung)**

In die Gruppe 1 wurden zehn von einundzwanzig Fällen eingestuft (5 Frauen, 5 Männer). Bei vier Patienten wurden mit Hilfe der Doppelisotopentechnik eindeutig Knochenmetastasen festgestellt, welche vorher nicht bekannt waren und bei der Erstdiagnose weder durch CT noch durch konventionelles Röntgen sicher identifiziert wurden. Nur bei einem Patienten zeigte die Knochenszintigraphie eine erhöhte Speicherung des Markers bei allen ossären Metastasen (drei Läsionen). In einem Fall war nur eine von sieben ossären Läsionen mittels Knochenszintigraphie erkennbar, bei den anderen beiden Patienten lieferte die Knochenszintigraphie keinen Hinweis auf Knochenmetastasen (jeweils eine Läsion bei einem und drei Läsionen bei dem zweiten Patienten). Drei dieser Patienten wiesen erhöhte Thyreoglobulinwerte (Tg) auf (71,8; 22,2 und 22,1 ng/ml), ein Patient war Tg negativ (0,74 ng/ml).

Bei drei Patienten konnten mittels DIS Lungenmetastasen gesichert werden, während weder die planare <sup>131</sup>J-Szintigraphie noch die tomographische Bildgebung eine Abgrenzung von Hautkontamination zu metastasenbedingter Markerspeicherung schaffte. Die Kombination der Knochen- mit Radiojodszintigraphie wies eine eindeutige intrapulmonale Lokalisation der Läsionen auf. Bei der Auswertung der Jodspect alleine wäre aufgrund der peripheren Lage eine sichere Abgrenzung zwischen intrapulmonal und kutan nicht möglich gewesen. CT und Tg waren bei diesen Patienten negativ, der weitere klinische Verlauf bestätigte jedoch die Existenz der Lungenmetastasen.

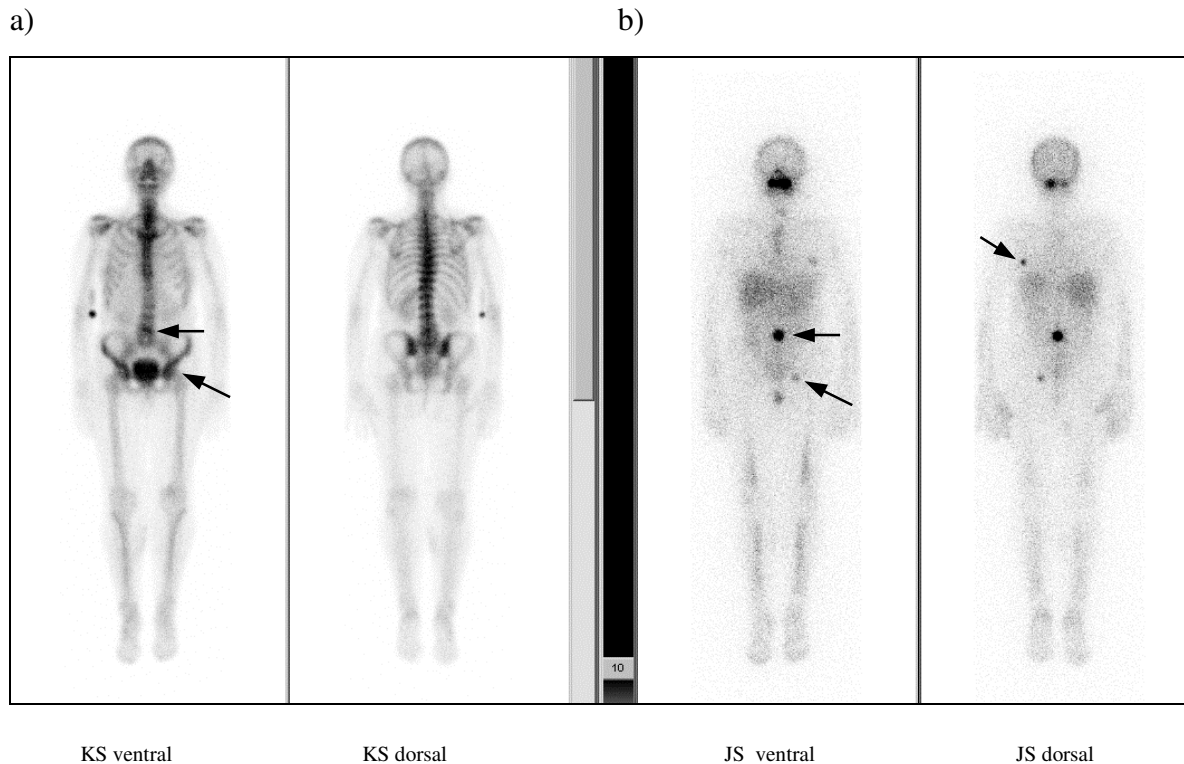
Bei zwei Patienten zeigte die <sup>131</sup>J-Szintigraphie eine unklare fokale Anreicherung in Projektion auf das Mediastinum, wobei hier nicht sicher zwischen unspezifischer Ösophagus- und Thymusaktivität bzw. metastasenbedingter Anreicherung unterschieden werden konnte. Die DIS erleichterte durch eine klare Darstellung der Knochenstruktur die Fusion mit den CT-

Bildern und führte zu einer eindeutigen Identifizierung beider Foki als befallene Lymphknoten.

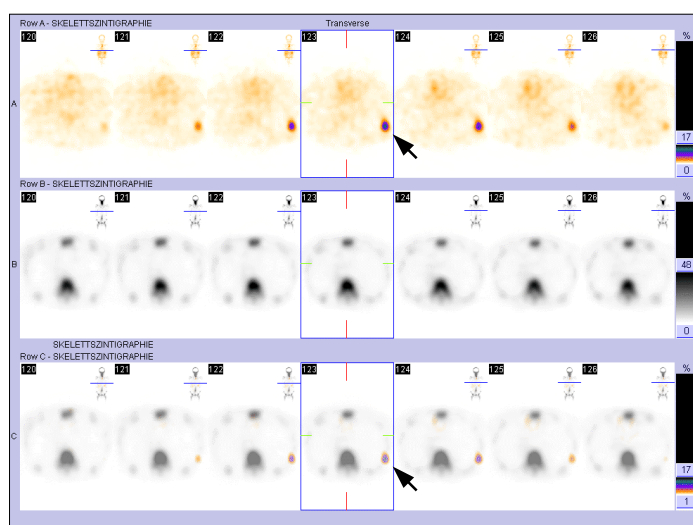
Bei einem Patienten mit SD-Karzinom und einem Hypernephrom in der Vorgeschichte wurden im CT pulmonale Läsionen in Form von zwei dicht nebeneinander liegenden Raumforderungen diagnostiziert. Nach einem Vergleich mit den CT-Befunden ergab die DIS, dass einer der beiden Herde eine Metastase des SD-Karzinoms, der andere eine Metastase des Hypernephroms waren. Der weitere Verlauf bestätigte diese Ergebnisse. Die jodpositive Läsion verschwand nach der Radiojodtherapie, während die jodnegative sich vergrößerte und der Patient schließlich am metastasierten Hypernephrom verstarb.

### **Beispiele:**

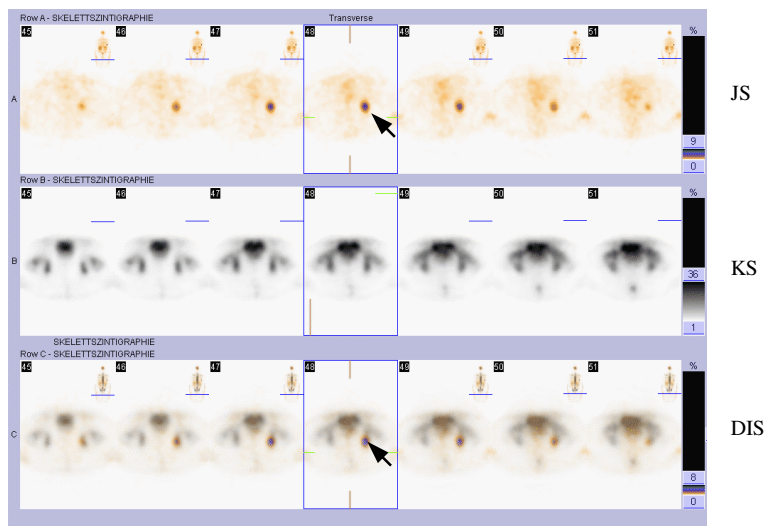
Fall 1: 47jährige Patientin mit papillärem SD-Karzinom und ossärer Metastasierung (Acetabulum li., LWK 5, dorsaler Rippenthorax li./subpleural). Die CT alleine lieferte keinen Hinweis auf Tumormanifestationen im Hals, Thorax und Becken.



**Abb. 3.1:** a,b)  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan (JS), durchgeführt 5 Tage nach oraler Applikation von 8131 MBq  $^{131}\text{J}$  und entsprechende Knochenszintigraphie (KS). a) Die Knochenszintigraphischen Aufnahmen zeigen eine Betonung der unteren LWS und des Acetabulum li. (dd: degenerativ, pathologisch). b) Im  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan stellt sich eine fokale Anreicherung in Projektion auf den linken Hüftbereich, mittleres Abdomen in der Median-Linie und linken lateralen dorsalen Thorax dar.



c) **Abb. 3.2-4:** c,d) Die transversalen DIS-Schnittbilder erlauben eine eindeutige Lokalisation der ossären Metastasen des SD-Karzinoms. Die Läsion im linken dorsalen Rippenthorax liegt subpleural, während die pathologische Anreicherung im Bereich der linken Hüfte dem linken Acetabulum zugeordnet werden kann.

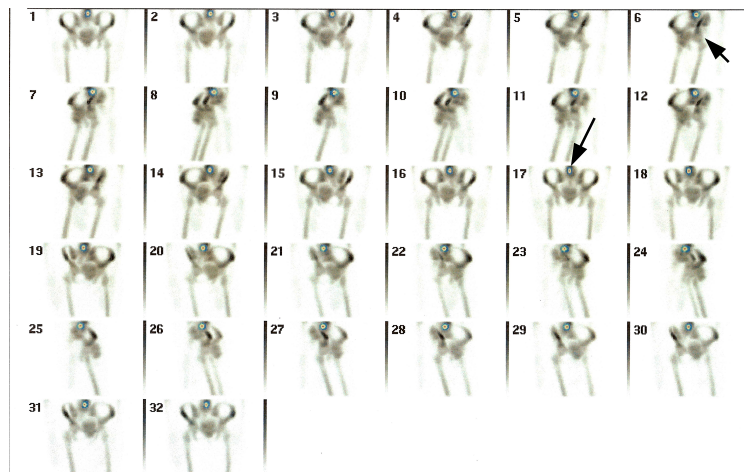


d)

JS

KS

DIS



e) Dreidimensionale SPECT-DIS-Aufnahmen vom Becken mit ossärer Metastasierung im LWK 5.

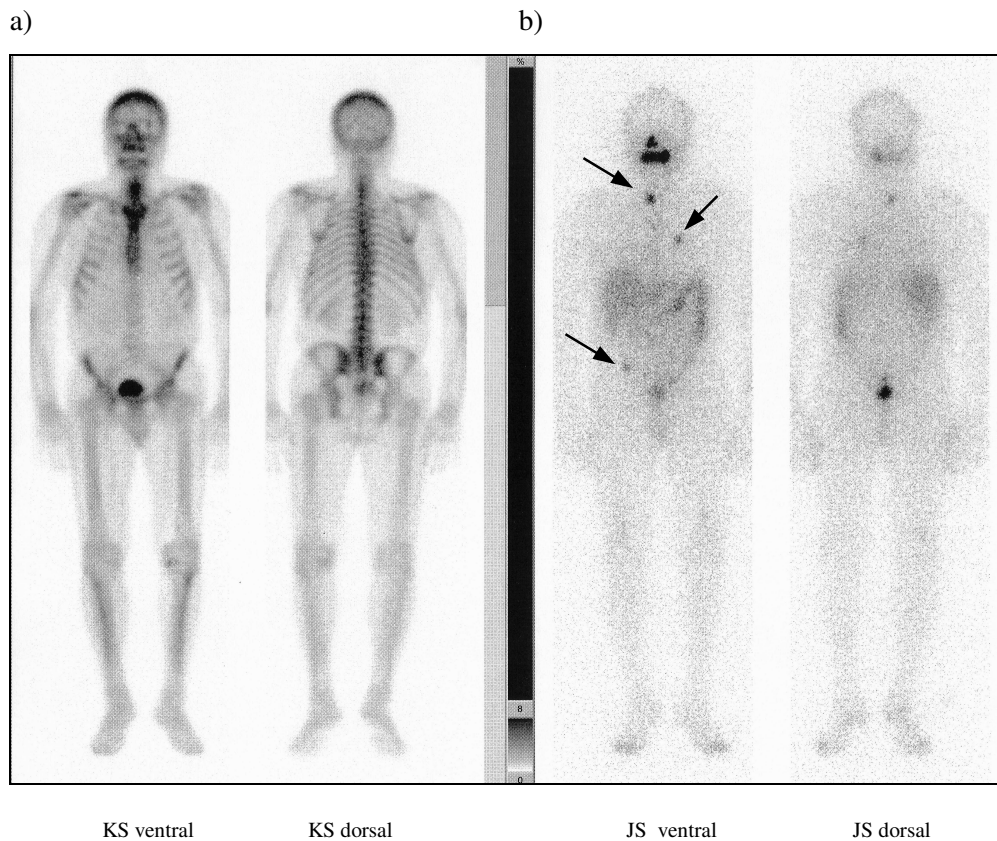
(Die oben genannte Läsion im Bereich des li.

Acetabulums ist nur angedeutet sichtbar (Bilder Nr. 6-7)).

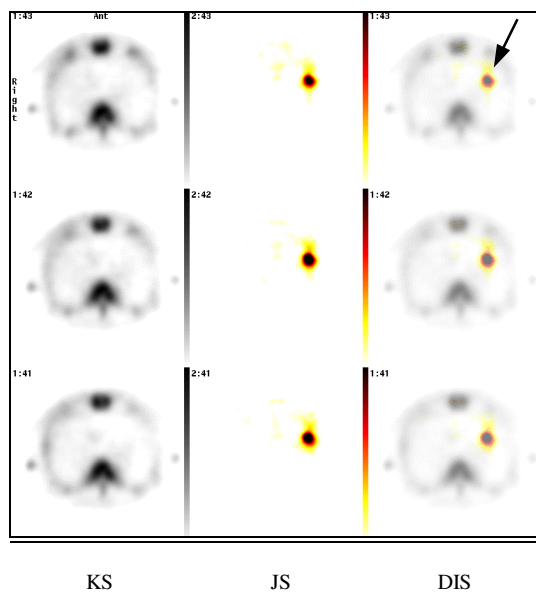
Von den drei Metastasen werden nur die beiden

ossären Läsionen im Bereich des Acetabulums und des LWK 5 durch die Knochenszintigraphie angedeutet dargestellt, wobei eine sichere Abgrenzung hin zu degenerativen Veränderungen nicht möglich ist.

Fall 2: 61jähriger Patient mit papillärem SD-Karzinom und pulmonaler Metastasierung im Bereich des li. Lungenoberlappens. CT-Thorax mit KM stellte narbige Veränderungen im li. Lungenoberlappen fest, darüber hinaus kein Hinweis auf pulmonale Raumforderungen, keine pathologisch vergrößerten Lymphknoten.



**Abb. 3.5:** a,b)  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperscan (JS) und entsprechende Knochenszintigraphie (KS). b) 7 Tage nach oraler Applikation von 7084 MBq  $^{131}\text{I}$  zeigte sich auf den  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperaufnahmen eine intensive Aktivitätsmehrspeicherung tiefzervikal rechtsbetont (SD-Restgewebe), pulmonal im oberen li. Thoraxbereich und weiterhin eine unklare Anreicherung in Projektion auf die rechte Beckenschaufel. Anhand der DIS lässt sich diese Mehrspeicherung eindeutig als Darmaktivität ohne pathologischen Wert charakterisieren. a) Die Knochenszintigraphie ist unauffällig.



c) **Abb. 3.6:** Ermittlung der präzisen Lokalisierung des intrapulmonalen Speicherherdes li. mit Hilfe der transversalen DIS-Aufnahmen.



### **3.1.2 Patientengruppe 2 (Diagnostik pathologischer Befunde ohne Therapieänderung)**

Zur Gruppe 2 gehören Patienten, bei denen die DIS zwar neue vorher unbekannte Informationen ergab, die jedoch zu keiner unmittelbaren Änderung des Behandlungsplans führten. Wie bereits zum Teil in Gruppe 1 wurden auch hier benigne Veränderungen von malignen abgegrenzt bzw. eine Kontamination verifiziert oder ausgeschlossen.

Dieser Gruppe wurden sechs Patienten zugeordnet (2 Frauen, 4 Männer). Nach einem Vergleich mit der CT zeigte die DIS bei zwei Patienten neben den schon bekannten Lungenmetastasen bisher nicht diagnostizierte, befallene mediastinale Lymphknoten. Dies führte zu einer Änderung des Stagings von ehemals N negativen zum N positiven Stadium. Bei zwei weiteren Patienten verhalf die DIS zu einer korrekten Lokalisation pathologischer Herde. Der Radiojodscan konnte allein keine klare Aussage bezüglich der Fragestellung treffen, ob nur die Lymphknoten oder auch ossäre Strukturen des Halses und des oberen Mediastinums mitbeteiligt waren. Beim ersten der beiden Patienten zeigte die CT zwei pulmonale Läsionen. Durch die DIS konnte eine metastatische Raumforderung von einer unspezifischen Veränderung subpleural abgegrenzt werden. Im Falle des zweiten Patienten identifizierte die DIS eine im CT als „typische Narbe“ beschriebene Veränderung als maligne pulmonale Läsion.

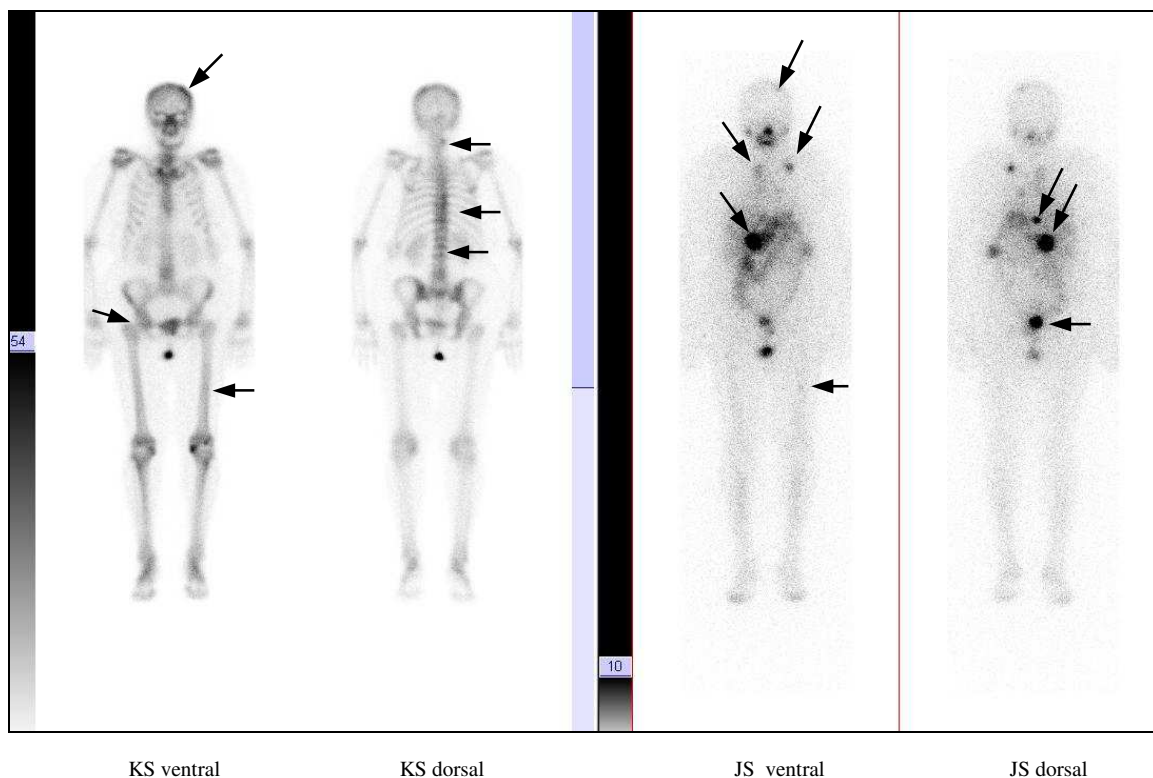
Bei einer Patientin zeigte die DIS zusätzliche vorher nicht als ossäre Metastasen identifizierte knöcherne Läsionen. Die CT ergab einen unauffälligen Befund. Bei einem weiteren Patienten wurde mittels DIS ein zusätzlicher Herd in der Lunge festgestellt, der in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer bekannten ossären Metastase befand. Die CT befundete hier nur eine unspezifische (benigne) Veränderung, die am ehesten einer Narbe entsprach.

### Beispiele:

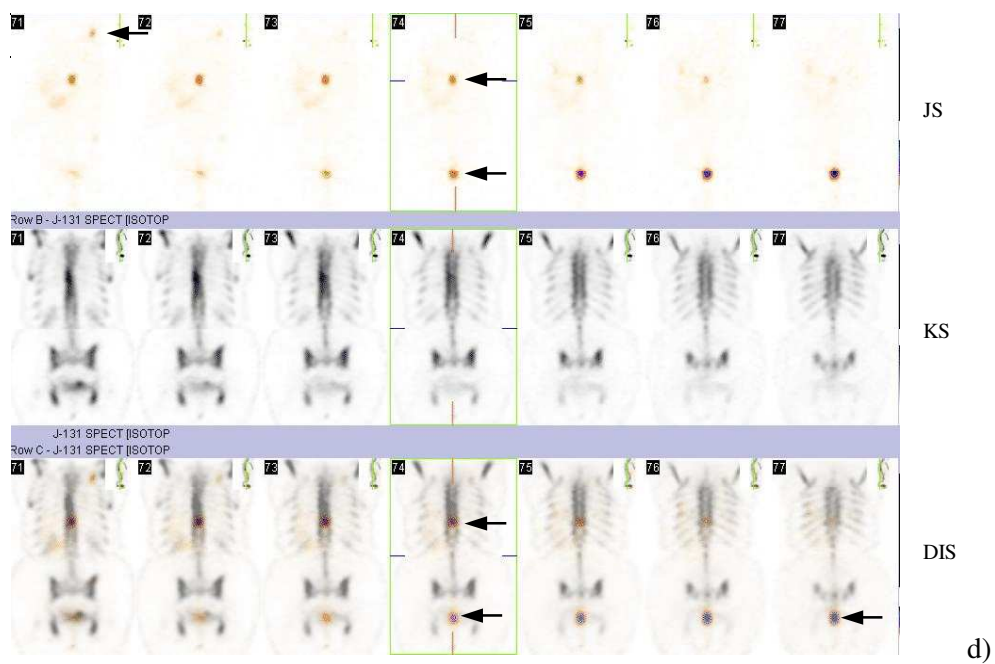
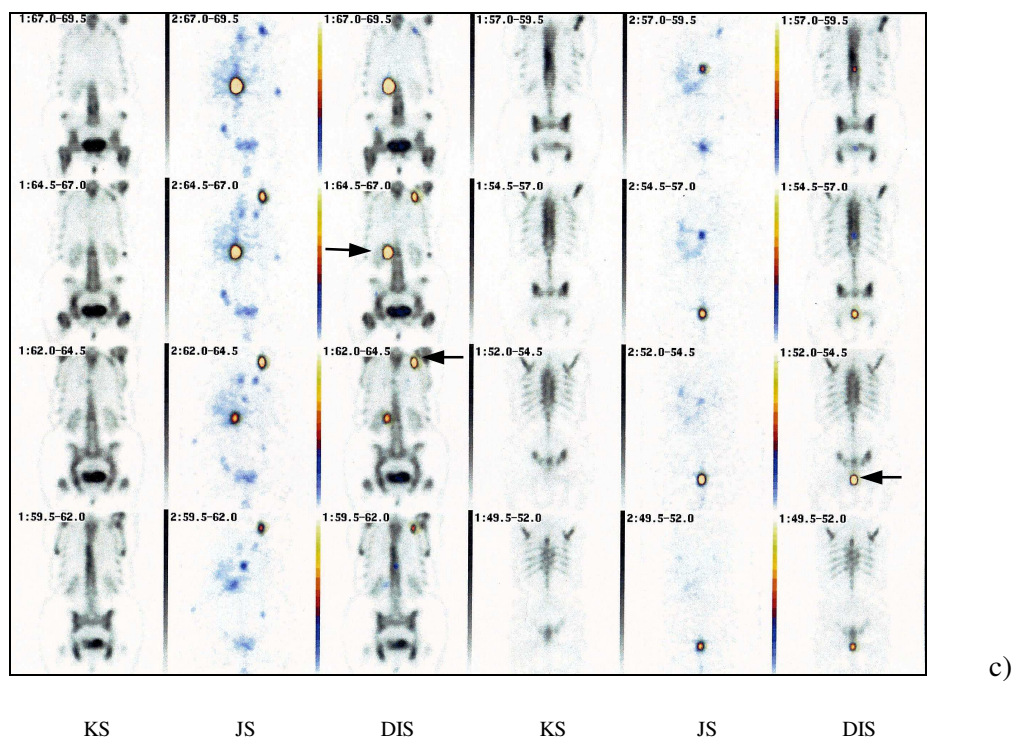
Fall 3: 60jährige Patientin mit papillärem SD-Karzinom und pulmonaler (Lungenoberlappen li.), mediastinaler und ossärer Metastasierung (HWK 2-3, BWK 1,2,9-12, LWK 2-5; Os ileum, Acetabulum re., Clavicula li., Schädelkalotte li. parietal). Große Metastase in der re. Nebenniere. Die CT ergab keinen Nachweis einer pulmonalen, abdominalen oder mediastinalen Metastasierung. Darüber hinaus wurden nicht alle ossäre Herde von der CT identifiziert. Die Läsion im Bereich HWK 3 wurde als kalzifizierend eingestuft.

a)

b)



**Abb. 3.7:** b) 3 Tage nach oraler Applikation von 9996 MBq  $^{131}\text{J}$  wurden im  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan folgende pathologische fokale Nuklidanreicherungen sichtbar: kranialer Thorax li., mittlere BWS, Oberbauchregion re. paramedian, Mediastinum, Schädelkalotte li. hochparietal, Os sacrum/ Os coccygeum kaudal, sowie in Projektion auf den mittleren linken Femurschaft. a) Die entsprechenden knochenszintigraphischen Aufnahmen liefern Hinweise auf eine metastasenbedingte Aktivitätsmehrspeicherung im Bereich der mittleren und unteren BWS, LWS (LWK 3/4), HWK 3 re. lateral, Schädelkalotte li. parietal und des re. Hüftgelenks. Ferner zeigt sich eine diskrete Anreicherung im mittleren Femurschaft li. Nur rund 1/3 aller Knochenmetastasen wurden von der CT erfasst.



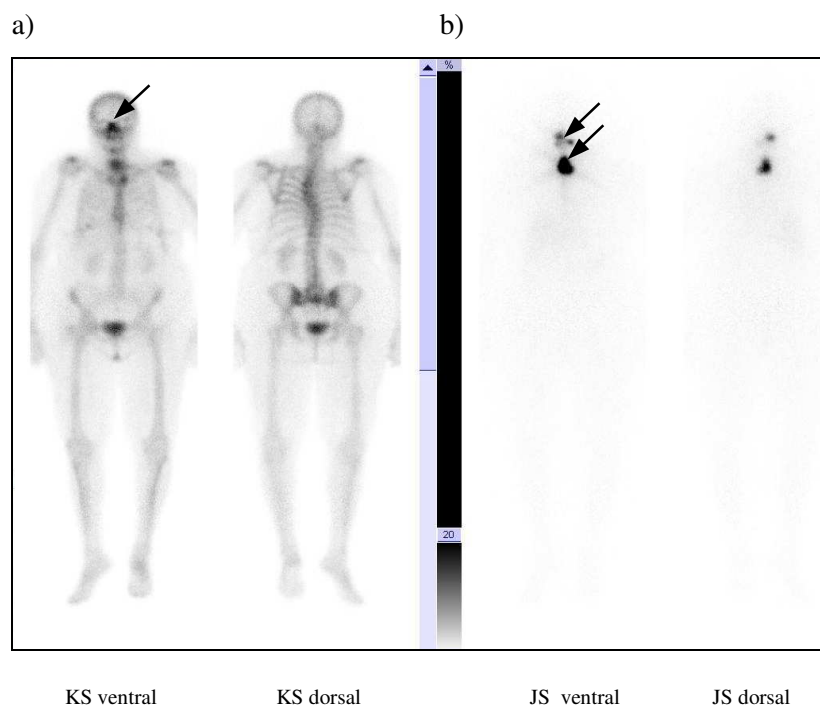
**Abb. 3.8-9:** c,d) Die Reihe der coronaren DIS-Schnittbilder ermöglicht einen guten Überblick über die genaue Lage der multiplen Metastasen der Patientin.

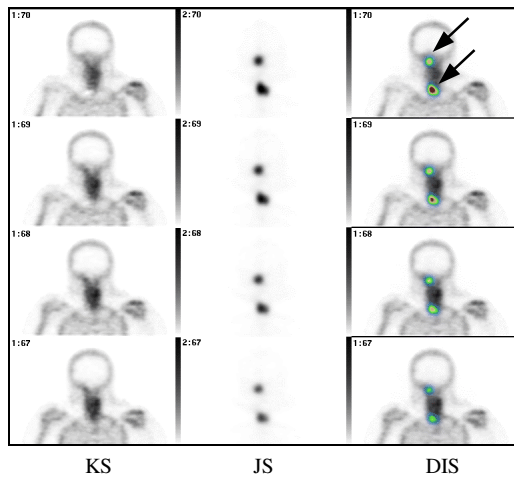
### 3.1.3 Patientengruppe 3 (Diagnostik keiner zusätzlichen pathologischen Befunde)

Diese Gruppe umfasst Patienten, bei denen keine neuen zusätzlichen Informationen mit Hilfe der DIS erzielt wurden. Fünf der einundzwanzig Patienten wurden in Gruppe 3 eingeordnet (4 Frauen, 1 Mann). Hier erbrachte die DIS keine neuen pathologischen Befunde, die zu einer möglichen Therapieänderung hätten führen können. In allen Fällen wurde durch  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörper und SPECT eine korrekte Ausbreitung metastatischer Läsionen diagnostiziert. In Fällen mit ungenügend präzisen anatomischen Angaben bezüglich Lage und Ausdehnung der Metastasen mittels  $^{131}\text{J}$ -Scan alleine, brachte ein zusätzlich durchgeführter CT-Scan die notwendige Information.

#### **Beispiele:**

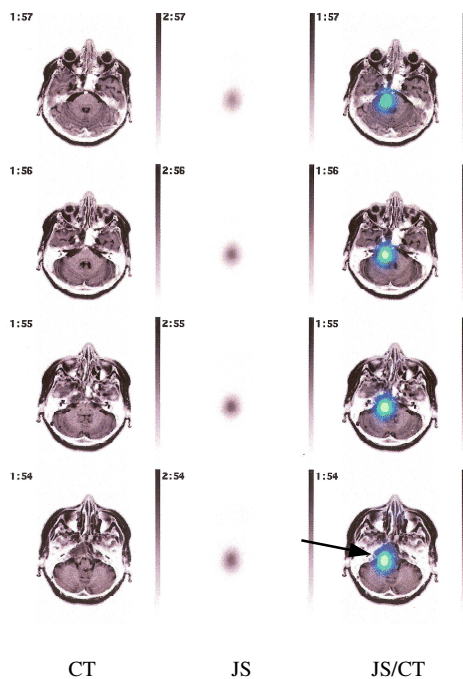
Fall 4: 68jährige Patientin mit follikulärem SD-Karzinom, osteolytische Metastase im Bereich des re. Clivus. CT/MRT: re. liegende, geringgradig die Mittellinie überschreitende Metastase im Bereich des Clivus.





c)

**Abb. 3.10-11:** b) 10 Tage nach oraler Applikation von 4912 MBq  $^{131}\text{J}$  stellten sich im  $^{131}\text{J}$ -Scan eine intensive Anreicherung im Bereich der SD-Loge und eine fokale mäßige Nuklidspeicherung in Projektion auf die Schädelbasis re., sowie eine fokale Mehrspeicherung li. caudal davon dar. a) Die entsprechende Knochenszintigraphie demonstriert auf der dorsalen Aufnahme eine Technetiumspeicherung im Bereich der Schädelbasis auf der rechten Seite in Höhe des Nasenrachenraumes. Ansonsten ergibt sich kein Nachweis einer ossären Metastasierung. c) Coronare DIS-Aufnahmen ermöglichen eine eindeutige Strukturzuordnung beider Foki im Bereich der Schädelbasis re. und SD-Loge zu Clivus und Lobus pyramidalis.



d)

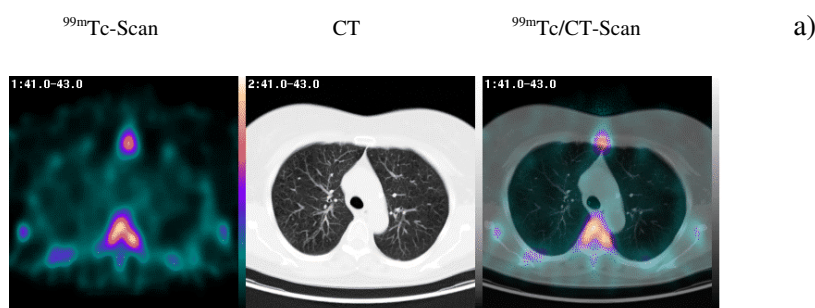
**Abb. 3.12:** d) Die transversalen  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT-Fusionsaufnahmen bestätigen den Befund: Clivusmetastase rechts.

### 3.2 Weitere bildgebende Modalitäten

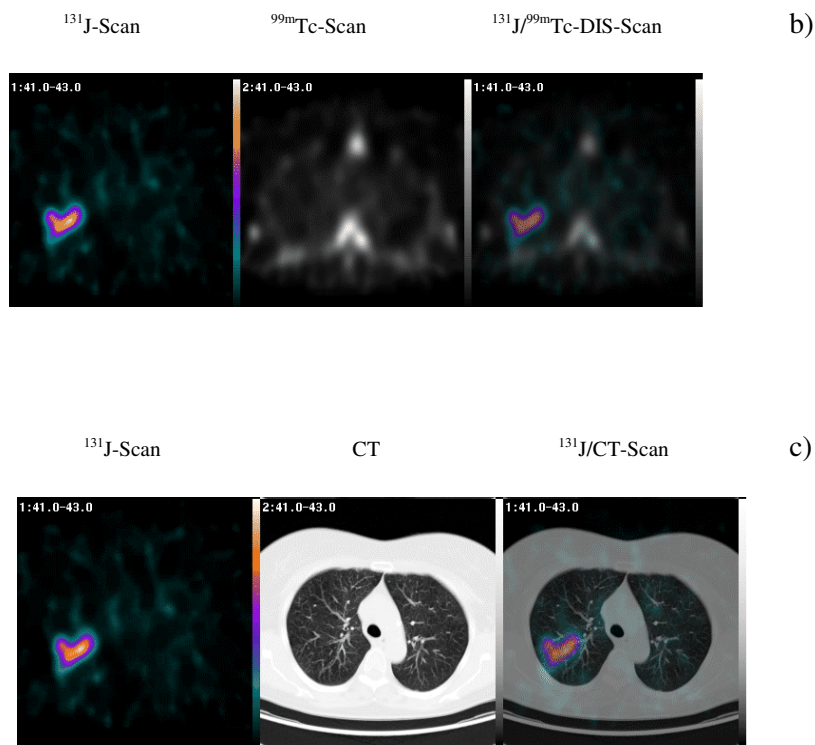
Jeder Patient erhielt zur Abklärung von unklaren Befunden zusätzlich bildgebende Diagnostik, vorzugsweise CT oder MR. Die Ergebnisse dieser Verfahren waren insgesamt eher enttäuschend. Die Sensitivität der CT bei der Beurteilung ossärer oder pulmonaler Metastasen betrug 50% (DIS: 100%). Nur in einem von sechs Fällen wurden metastasierte Lymphknoten korrekt dargestellt, in anderen Fällen wurden entweder keine vergrößerten Lymphknoten diagnostiziert oder es war einfach nicht möglich eine Aussage über eine eventuelle metastatische Absiedelung im jeweiligen Lymphknoten zu treffen. Ähnliches gilt für Knochenszintigraphie. Die Ergebnisse dieser bildgebenden Technik allein in der Darstellung ossärer Metastasen waren unbefriedigend. Die Sensitivität dieser Methode betrug 35% mit einer hohen Anzahl an unklaren Befunden als Folge des fortgeschrittenen Alters der Patienten mit einer entsprechend hohen Rate an degenerativen Skelettveränderungen.

Durch die DIS wurde die Fusion mit der morphologischen Bildgebung erheblich erleichtert, aufgrund der guten Darstellung von ossären Strukturen war eine Bildfusionierung problemlos möglich.

Abbildung 4.5 zeigt exemplarisch das Vorgehen.







**Abb.4.5:** a) Anpassung des Technetiumdatensatzes an den CT-Datensatz anhand der Knochenstruktur (WS, Rippen, Sternum). b)  $^{131}\text{J}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Doppelisotopenszintigraphie. c) Fusion des  $^{131}\text{J}$ -Datensatzes aus  $^{131}\text{J}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DIS mit dem CT-Datensatz unter Subtraktion der Technetiumdaten. Aufgrund der genauen anatomischen Übereinstimmung zwischen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - und CT-Scan gilt das Technetiumscan als eine Art „Vermittler“ oder „Vehicle“ bei der Übertragung des  $^{131}\text{J}$ -Scans auf das CT.

### 3.3 Serumthyreoglobulin

Nur dreizehn von einundzwanzig Patienten (62%) zeigten auch unter einer starken TSH Stimulation einen erhöhten Serumthyreoglobulinspiegel. Bei einem Patienten mit Knochenmetastasen und vier Patienten mit Lungenmetastasen lag der Tg-Spiegel bei oder unter 1 ng/ml. Drei anderen Patienten mit negativen Thyreoglobulinwerten wiesen eine Metastasierung in mediastinalen Lymphknoten auf.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Verhalten des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms und seiner Metastasen**

Trotz erfolgreicher Therapiekonzepte, die in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurden, bleibt das metastasierte differenzierte Schilddrüsenkarzinom nach wie vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung (100, 153, 195). Die frühe und präzise Feststellung eines Rezidivs und/oder Metastasen ist für die weitere Therapie sehr wichtig und hilft ernsthafte Komplikationen und unnötige Behandlungsfehler zu vermeiden. Die differenzierten Formen des Schilddrüsenkarzinoms besitzen ein funktionell aktives Gewebe, das die Fähigkeit besitzt, Jod zu speichern und SD-Hormone oder deren Vorstufen zu synthetisieren (172). Dabei nehmen die entarteten Zellen das normale und radioaktive Jod gleichermaßen gut auf. (Der Unterschied zwischen dem gesunden und malignen Schilddrüsengewebe besteht in einem höheren Ausmaß der hormonalen Stoffwechselaktivität der gesunden SD-Zellen). Das radioaktive Jod  $^{131}\text{J}$  reichert sich nach oraler Applikation aktiv in der Schilddrüse und den Speicheldrüsen an und wird von serösen Drüsen des Magens aufgenommen. Es wird über die Nieren in den Harntrakt und über den Speichel und Magensaft in den Darm ausgeschieden. Das  $^{131}\text{J}$  wird in der Schilddrüse in Schilddrüsenhormone eingebaut und an das periphere Blut abgegeben (48, 51, 194, 195, 198). Die Radiojodspeicherung durch das Schilddrüsengewebe erlaubt eine Erstellung von Bildern, welche zur Entdeckung des Schilddrüsenrestgewebes nach chirurgischer Resektion und zur Identifizierung eines Lokalrezidivs und Fernmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms verwendet werden. Diese Tatsache verhalf dem Radionuklid  $^{131}\text{J}$  zu einem zentralen Stellenwert in der Diagnostik und Therapie des Primärtumors und seiner Metastasen beim differenzierten SD-Karzinom (95, 195, 223).



Dieses Verfahren bietet zwei große Vorteile: zum einen wird die Strahlung des  $\gamma$ -Teilchens diagnostisch dazu benutzt, die Metastasen zu lokalisieren, zum anderen zerstören die  $\beta$ -Teilchen die entarteten Zellen. Aus diesem Grund ist die Therapie mit radioaktivem Jod  $^{131}\text{J}$  die Behandlung der Wahl bei Metastasen oder einem Rezidiv des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (25, 64, 155, 170, 177, 199, 206).

Seit neuestem steigt wieder das Interesse an der Erforschung des  $^{131}\text{J}$ -Transportprozesses. Man identifizierte bei Ratte und Mensch die Natrium-Jodid-Symporter-Gene, die für den Jodtransport verantwortlich sind (41, 223, 224). Eine weitere Erforschung dieser Gene könnte zur Entwicklung von Methoden führen, welche die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüsenzellen für Radiojod steigern. Dieser Aspekt ist vor allem dann wichtig, wenn das differenzierte Tumorgewebe die Fähigkeit verliert oder bereits verloren hat, Jod bzw. Radiojod aufzunehmen und zu speichern (32, 182).

Die hochmalignen anaplastischen Karzinome sind völlig undifferenziert aufgebaut und besitzen daher keine Fähigkeit, Jod bzw. Radiojod zu speichern. Sie werden anders diagnostiziert und therapiert.

Eine Metastasierung entwickelt sich bei 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (189, 206). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind jedoch nur bei 1-4% der Patienten Fernmetastasen vorhanden (101).

Die Fernmetastasen des differenzierten SD-Karzinoms sind gewöhnlich in der Lunge und im Knochen lokalisiert. Andere weniger häufig vorkommende Ansiedelungsorte sind Haut, Leber und Gehirn (72, 155, 236, 242). Stark verdächtig auf Metastasen oder ein Rezidiv sind pathologische Speicherherde im Hals-, Brustbereich oder im Bereich der knöchernen Strukturen (210). Die pathologischen Foki werden mit Hilfe planarer und tomographischer Radiojodaufnahmen sichtbar gemacht. Im Gegensatz zur CT oder MR stellt der  $^{131}\text{J}$ -Scan

auch kleinere (okkulte) Metastasen dar. Dies ermöglicht eine effektive Früherkennung und führt dadurch zu einer günstigeren Prognose (121). Insbesondere gilt es für die Metastasierung des differenzierten SD-Karzinoms in die Lymphknoten. Der  $^{131}\text{J}$ -Scan ist imstande, befallene normalgroße Lymphknoten als pathologisch zu identifizieren, während CT oder MR diese erst ab einer Größe von 2 cm als auffällig einstufen. Sie erbringen jedoch dabei keinen sicheren Beweis einer metastatischen Veränderung. Bei der Beurteilung der Malignität richten sich sowohl CT als auch MR nach der Lymphknotengröße (243).

## **4.2 Metastasendarstellung mittels Jodszintigraphie und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)**

Obwohl die Sensitivität und Spezifität der Jodszintigraphie extrem hoch sind, kristallisierten sich mit der Zeit mehrere Faktoren heraus, die auf die Zuverlässigkeit dieser Methode Einfluss haben. So können die physiologische Sekretion und Exkretion von  $^{131}\text{J}$  aus Nasopharynx, Speicheldrüsen, Magen, Darm, Leber, urogenitalem System und Plexus choroideus zu sowohl falsch positiven als auch falsch negativen Ergebnissen führen (139, 214, 237). Neben der Schilddrüse enthalten diese Gewebe mRNA für den Natrium-Jodid-Symporter (32). Eine Haut- oder Kleidungskontamination mit Radiojod durch Speichel, Schleim, Schweiß, Milch, Urin oder Kot können ebenfalls für falsch positive Ergebnisse verantwortlich sein. Darüber hinaus kann die  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme durch Entzündungen oder Infektionen, wie zum Beispiel im Falle von Infektionen des Nasen-Rachen-Raumes oder Bronchiektasien, abnormal gesteigert sein (22, 107, 150, 156).  $^{131}\text{J}$ -Speicherung durch benignes ektopisches Gewebe im Bereich der Zunge, Speiseröhre, Trachea, des Herzens und des Ovars könnte mit Metastasen verwechselt werden und so zu einer Fehldiagnose führen (59, 117, 183, 244). Das  $^{131}\text{J}$ -Uptake im Mediastinum ist ein Hinweis entweder auf

metastatische Absiedelungen oder einen gutartigen Prozess. Oesophageale Aktivität oder in seltenen Fällen Radiojodspeicherung im Thymus, v.a. bei jungen Menschen oder bei einem hyperplastischen Organ, sind zwei wichtige Gründe für falsch positive Ergebnisse im mediastinalen Bereich. Im Abdomen können zum Beispiel Magenkarzinom, Meckelscher Divertikel, frühere Operationen des Verdauungstraktes, Nierenzysten, Zystadenome des Ovars usw. falsch positive Ergebnisse liefern. Ein positives  $^{131}\text{J}$ -Scan beim Vorliegen eines niedrigen Tg-Spiegels und ein negatives  $^{131}\text{J}$ -Scan beim erhöhten Tg sollten sorgfältig, falls notwendig unter Verwendung anderer Bildgebung, überprüft werden. Eine genaue Kenntnis der physiologischen  $^{131}\text{J}$ -Speicherung ist unabdingbar, um falsch positive Ergebnisse bei der Interpretation planarer Radiojod- und  $^{131}\text{J}$ -SPECT-Bilder zu vermeiden, die zu einer Fehlbehandlung und einer unnötigen Radiojodexposition führen könnten (32). Auch Bilder, die mehrere Tage nach der Radionuklidaufnahme erstellt wurden, sind aufgrund starker Überlagerung durch die physiologisch bedingte Anreicherung oft schwerer zu interpretieren.

Falsch negative Ergebnisse entstehen durch manche Metastasen, die fähig sind das gespeicherte Radiojod schneller freizusetzen als erwartet, so dass sie auf den einige Tage später aufgenommenen Bildern nicht als pathologisch erscheinen (210). Das größte Problem jedoch in der Auswertung von  $^{131}\text{J}$ -Scans stellt das Fehlen von Landmarks dar. Infolge dessen ist eine genaue Zuordnung eines metastatischen Herdes zu einem Organ bzw. einer Körperstruktur sehr schwierig (125).

Die SPECT kann zwar in mehreren Fällen aufgrund einer besseren dreidimensionalen Darstellung der Tiefe das Aufspüren von Metastasen verbessern und mehr Informationen bezüglich ihrer genauen anatomischen Lage liefern. Nichtsdestotrotz würden möglicherweise viele Herde auch weiterhin unentdeckt bleiben, da oft eine anatomische Struktur fehlt oder die

Herstellung eines Organbezugs nicht möglich ist (55, 187). Im Laufe der Erkrankung nimmt die Darstellbarkeit der Metastasen zusammen mit deren Fähigkeit Radiojod zu speichern stark ab. Somit ist eine frühe Entdeckung der Metastasen sehr wichtig. Die jodnegativen Metastasen verschlechtern die Prognose des betroffenen Patienten erheblich.

#### **4.3 Bedeutung des Serumthyreoglobulins in der Nachsorge und im Hinblick auf die Ergebnisse der Studie**

Serumthyreoglobulin (Tg) ist einer der wichtigsten Karzinommarker, der in Behandlung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom verwendet wird.  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperscan und Tg sind zwei zentrale Parameter der Nachsorge, welche die ersten Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen liefern können. Die Genauigkeit des Tg hängt von mehreren Faktoren ab: zum einen von der Art des für die Messung verwendeten Assays (immunoradiometrische oder chemilumineszente Methode), zum anderen von eventuell vorhandenen endogenen Tg-Ak und vom Volumen des Schilddrüsenrestgewebes (96, 173, 191). Aus diesen Gründen ist der Tg-Wert allein nicht aussagekräftig und muss im Zusammenhang mit  $^{131}\text{J}$ -Scan und anderen bildgebenden Methoden betrachtet werden.

Bei Patienten in vorliegender Studie erwies sich Tg als kein sensitiver Marker, da nur bei 62% aller Patienten mit metastatischer Krankheit die Tg-Werte erhöht waren. Es zeigte sich die Tendenz, dass bei pulmonalen Läsionen und metastasierten Lymphknoten im Mediastinum das Tg falsch negativ (unter oder gleich 1 ng/ml) ausfiel. Bei Knochenmetastasen oder Metastasen in mehreren Körperbereichen gleichzeitig (ossär und pulmonal; ossär, pulmonal und mediastinal; pulmonal und cutan; mediastinal und pulmonal) waren Tg-Werte deutlich erhöht. Eine Ausnahme bildete ein Patient mit zwei ossären Läsionen im Bereich einer Rippe

und in der BWS. Hier liegt die Vermutung nahe, dass das Tg vor allem bei Metastasen mit einem geringeren Volumen des Tumorgewebes negativ ausfällt und somit nicht sensitiv genug ist, um ein Metastasenwachstum in einem früheren Stadium zu erkennen. Um diese Vermutung zu beweisen oder zu widerlegen sind Untersuchungen an höheren Patientenzahlen als in der vorliegenden Studie notwendig.

#### **4.4 Metastasendarstellung durch Knochenszintigraphie**

Eine seit Jahrzehnten etablierte und weit verbreitete Methode zur Diagnostik von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Verbindungen (62, 84, 138, 198). Die Knochenszintigraphie, vor allem die Acquirierung von planaren Bildern, besitzt jedoch laut vieler Studien im Vergleich zu CT, MR oder anderen bildgebenden Modalitäten (z.B.  $^{18}\text{F}$ -PET) eine geringere Sensitivität und Spezifität bei der Darstellung osteolytischer und osteoblastischer Metastasen mit einer starken Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation (2, 3, 8, 26, 38, 54, 62, 84, 200, 201, 202, 235). Besonders niedrig ist die Sensitivität der planaren Knochenszintigraphie in der Darstellung von Wirbelsäule und Beckenmetastasen (ca. 40%) (202). Ein großer Vorteil der Knochenszintigraphie liegt in der guten Darstellbarkeit des ganzen Skeletts, was die anatomische Orientierung bedeutend verbessert (70).

#### **4.5 Doppelisotopenszintigraphie in der Metastasendiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und im Bezug auf die Ergebnisse der Studie**

1993 stellten Tenenbaum et al. in ihrer Studie eine Methode vor, welche  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP-Scan und  $^{131}\text{J}$ -Scan zur Diagnostik der genauen Metastasenlokalisation beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom miteinander kombinierte (233). Tenenbaum et al. zufolge erlaubt eine Kombination aus  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP- und  $^{131}\text{J}$ -Scan, die so genannte Doppelisotopen- oder Doppelnuklidtechnik (DIT, auch als Doppelisotopenszintigraphie DIS bezeichnet), eine präzise Lokalisierung der Knochenmetastasen. Einigen Studien zufolge liegt die Sensitivität der DIS für Knochenmetastasen bei bis zu 100 %. So untersuchten zum Beispiel Schirrmeister et al. 2001 in ihrer Studie sowohl die anatomische Verteilung und das metabolische Verhalten als auch die Genauigkeit der Knochenszintigraphie alleine oder in Verbindung mit Ganzkörperjodsintigraphie beim Aufdecken von Knochenmetastasen des metastasierten Schilddrüsenkarzinoms. Die Kombination aus Jod- und Technetiumscan erwies sich dabei als sehr genau, indem sie bei allen 35 Patienten Knochenläsionen aufzeigte (201). Ceccarelli et al. berichten von einem jungen Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom nach einer vollständigen chirurgischen Schilddrüsenentfernung und ablativer Radiojodtherapie. Der im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung durchgeführte Ganzkörperscan mit  $^{131}\text{J}$  zeigte vier kleine pathologische Speicherherde. Die ersten zwei befanden sich im Thoraxbereich und wurden mit Hilfe von CT als metastatische Absiedlungen in Lymphknoten der Lunge identifiziert. Die beiden anderen Speicherherde fand man in der lumbal-pelvischen Region. Ihre genaue Lage konnte jedoch nicht ermittelt werden. Konventionelles Röntgen und Knochenszintigraphie waren negativ. Thinslice-CT lieferte in dem Fall eine schlechte Bildqualität. Nur durch eine gleichzeitige Acquisition von  $^{131}\text{J}$ - und  $^{99m}\text{Tc}$ -oxidronatebildern wurde jeweils eine

osteolytische Metastase im Bereich des vierten Lendenwirbels und des rechten Iliums festgestellt (35).

Ein Problem stellen Speicherherde im thorakalen Bereich dar. Thoraxmetastasen kommen bei differenziertem SD-Karzinom am häufigsten vor, dabei sind Metastasen in knöchernen Strukturen in bis zu 50% mit Lungenmetastasen vergesellschaftet. Daraus folgt eine schwierige Feststellung der Lage von vertebralen, kostalen und sternalen Speicherherden bei solchen Patienten (233). Wie unsere Studie zeigte, erlaubt die Doppelisotopentechnik durch eine gleichzeitige Darstellung knöcherner Strukturen und Gebiete erhöhter Radiojodspeicherung eine klare Abgrenzung intra- von extraossären Herden: z.B. den Bereich des ventralen knöchernen Thorax von metastasierten Lymphknoten des retrosternalen Mediastinums, oder Rippen des seitlichen Thorax von den Foci peripherer Lunge.

Durch die simultane Acquisition beider Nuklide werden die durch Patientenbewegung verursachten Artefakte vermieden. Die vorgegebenen knöchernen Strukturen erleichtern eine Fusion funktioneller und morphologischer Bilder und ermöglichen dadurch eine höhere diagnostische Genauigkeit. Darüber hinaus wäre es denkbar zum Beispiel CT oder MR Bilder von hervorragender morphologischen Auflösung leicht und mit einer hohen Präzision mit DIS Bildern zu kombinieren. Die von Tenenbaum vorgestellte Doppelisotopentechnik umfasst nur planare Bilder. Technische Grenzen erlaubten damals nur planare Aufnahmen und keine tomographische Acquirierung. Verfeinerung der technischen Ausrüstung durch Verbesserung der Gamma-Kamera und Entwicklung passender Computersoftware für die Bildfusion machen heutzutage  $^{131}\text{J}$ -SPECT-Aufnahmen im Rahmen der DIS möglich (210). SPECT (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie) allgemein zeigt eine genauere Metastasenlokalisation, führt zur Verbesserung des Bildkontrasts und erlaubt eine Unterscheidung zwischen spezifischer Speicherung und physiologischer Darmaktivität (123).

Um eine bestmögliche Auswertung zu erzielen, sollten idealerweise planare und tomographische Aufnahmen angefertigt werden.

In der vorliegenden Studie profitierten 48% der Patienten unmittelbar von DIS durch eine eindeutige Feststellung jodpositiver Metastasen (Gruppe 1). Aufgrund einer rechtzeitigen Metastasendiagnostik erfolgte eine Therapieänderung bzw. –anpassung und somit Erhöhung der Überlebenschancen und Verringerung des Komplikationsrisikos bei den Betroffenen. 28% der untersuchten Patienten zogen aufgrund bereits vorhandener Metastasen keinen direkten Gewinn aus der neuen Information, da sich weder Staging noch Therapie änderten.

Diese Patienten profitieren jedoch langfristig, weil mit Hilfe von DIS neue Foki früher erkannt, beobachtet und behandelt werden können. Außerdem wird die Zahl unnötiger Eingriffe durch eine präzisere Abgrenzung benignen Raumforderungen von den malignen verringert. Insgesamt beziehen also  $\frac{3}{4}$  aller untersuchten Patienten einen direkten oder indirekten Nutzen aus der mittels DIS hervorgebrachten Information, welche ihre Lebensqualität und Lebensdauer beeinflusst.

Kritisch anzumerken ist, dass die Metastasenexistenz bei Patienten in unserer Studie überwiegend durch die Nachsorge und nicht mittels Histopathologie belegt wurde.

#### **4.6 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom und deren Metastasen**

In Fällen unklarer Radiojodspeicherung in verschiedenen Körperbereichen werden zur Klärung auch andere bildgebende Methoden herangezogen. Das Röntgen-Computertomogramm und das Kernspintomogramm der Schilddrüse liefern Aussagen zur



Lage, Struktur und Größe der Schilddrüse und helfen bei der Klärung der Frage nach eventuellen metastatischen Absiedelungen im restlichen Körper (109, 164). Bei der Primärdiagnostik des Schilddrüsenmalignoms kann durch die Computertomographie eine organüberschreitende Infiltration des Fett- oder Muskelgewebes sowie eine Infiltration der Trachea erkannt werden.

Nach der Primärtherapie eines Schilddrüsentumors erlauben CT oder MR einen Nachweis von Lokalrezidiven oder Metastasen (161). Die Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Lokalrezidiv, sowie zwischen unspezifischer Lymphknotenvergrößerung und Lymphknotenmetastasen durch CT oder MR ist jedoch oft problematisch, da diese beiden Techniken vor allem größere parenchymatöse Abweichungen darstellen und einen vergrößerten Lymphknoten erst ab 2 cm Durchmesser als pathologisch einstufen (168, 225, 239). Wie schon oben erwähnt, orientieren sich CT und MR bei der Lymphknotenbeurteilung nach Pathologie an der Lymphknotengröße, d.h. normalgroße befallene Lymphknoten werden als unauffällig bewertet, während <sup>131</sup>J-Scan diese frühzeitig als pathologisch darstellt (243). So gingen in unseren Fällen die meisten der metastatisch veränderten Lymphknoten im Durchmesser nicht über 1 cm hinaus, was zu einem unauffälligen Befund durch CT oder MR führte.

Wie ebenfalls bereits oben erwähnt, erkennen die beiden morphologischen Techniken im Gegensatz zu Radiojodscan keine okkulten Metastasen (243). Die von Bal et al. 2004 durchgeführte Studie ergab, dass (HR)CT nur eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität in der Darstellung der Lungenmetastasen beim differenzierten SD-Karzinom zeigt (9).

Piekarski et al. publizierten, dass das CT zwar bis zu 3 mm kleine periphere und 6 mm große zentrale Knoten aufspüren kann, jedoch immer noch unfähig ist, Lungenmetastasen vom diffusen interstitiellen Typ bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom darstellen zu können (168).

Die Verwendung eines Kontrastmittels zur Verbesserung der Bildqualität im Rahmen von CT-Untersuchungen ist ein großer Nachteil dieser Technik im Hinblick auf die Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Bei diesen Patienten ist Gabe jodhaltiger Kontrastmittel aufgrund nachfolgender Diagnostik oder Therapie mit Radiojod kontraindiziert, weil das Radiojoduptake im Schilddrüsenrest- und Metastasengewebe nach einer Kontrastmittelanreicherung reduziert ist (151, 161). Aus diesem Grund wird in den meisten Fällen ein natives CT angefertigt, was zu Einschränkung der Möglichkeiten und Minderung des Aussagewertes von CT führt.

#### **4.7 Kombination aus Radiojod-Single-Photon-Emissions-Computertomographie und Computertomographie ( $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT), und aus Positronen-Emissions-Computertomographie und Computertomographie (PET/CT)**

Eine neue, erst seit kurzem entwickelte bildgebende Methode stellt die Kombination aus CT und SPECT oder PET unter Verwendung externer oder interner Markierungen dar (18, 65, 83, 112, 145, 190, 234, 243, 245). Diese Verbindung funktioneller Bildgebung mit anatomischen Details des Multislice-CTs liefert für den heutigen Tag die beste Lösung, indem sie die genaue Lage pathologischer Befunde aufzeigt und die anatomische Lokalisation physiologischer Radiojodausscheidungen davon abgrenzt (243).

Tomographische Aufnahmen von  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT erhöhen den diagnostischen Wert durch eine präzisere Bewertung verdächtiger Befunde vor allem im Hals-, Brust- und Skelettbereich. Dieses Verfahren führt zu einer genaueren Abgrenzung pulmonaler Metastasen von mediastinalen und ossären Foci, und zu einer besseren Diagnostik gutartiger Befunde. Die Lymphknotenmetastasen werden deutlicher vom restlichen Schilddrüsenengewebe abgehoben (190, 234). 2003 untersuchten Yamamoto et al. die klinischen Auswirkungen der

Kombination  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT unter Verwendung externer Markierungen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Diese Studie ergab, dass die  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT-Fusionsbilder eine genaue Lage der physiologischen und pathologischen Radiojodspeicherung im Körper aufzeigten. Dies führte zu einer Verbesserung der Diagnose bei 15 von 17 Patienten (88%). Im Bereich des Abdomens und des kleinen Beckens half die  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT die physiologische Radiojodausscheidung über den Darm und die Harnblase von der abnormalen  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme durch Metastasen abzugrenzen. Aufgrund der Ergebnisse durch die  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT ersparte man zwei Patienten eine unnötige Behandlung (243).

In unserer Studie war ein Anbringen von externen Markierungen nicht notwendig. Das Vorhandensein des kompletten Skeletts auf den DIT-Bildern lieferte für die anatomische Orientierung die notwendigen internen Markierungen, welche einen Vergleich mit den CT-Aufnahmen problemlos ermöglichten.

Der klinische Vorteil von  $^{131}\text{J}$ -SPECT/CT in der Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spiegelt sich auch in der von Tharp und Mitarb. 2004 durchgeführten Studie. Die integrierte SPECT/CT-Bildgebung erhöhte hier den diagnostischen Wert um 57% (bei 41 Patienten von insgesamt 70). Es erfolgte eine korrekte Metastasendiagnostik vor allem im Hals-, Brust- und Skelettbereich, was die weitere Radiojodbehandlung, eine mögliche chirurgische Intervention oder externe Bestrahlungstherapie beeinflusste (190). Die Verwendung von SPECT/CT erlaubt darüber hinaus eine Verbesserung der Interpretation unschlüssiger  $^{131}\text{J}$ -Befunde auf planaren Szintigraphiebildern nach einer ablativen Radiojodtherapie (234).

Eine weitere Möglichkeit sowohl anatomische als auch funktionelle Daten gleichzeitig zu

erhalten, bietet die Kombination aus PET und CT. In der von Nahas et al. 2004 durchgeführten Studie brachte die FDG-PET/CT bei 22 von 33 Patienten (67%) mit rezidivierendem papillärem Schilddrüsenkarzinom eine Zusatzinformation, die zu einer Änderung oder Anpassung des Behandlungsplans führte. Die PET/CT war auch bei jodnegativen Metastasen wirksam. In allen Fällen, die durch FDG-PET/CT als maligne eingestuft wurden, erfolgte eine histopathologische Bestätigung. Insgesamt stellt die PET/CT-Kombination eine wertvolle Technik dar, die aufgrund der genauen Lokalisierung maligner Foki die konventionelle Bildgebung, die FNA (Feinnadelaspiration bzw. -punktion) und schließlich eine chirurgische Intervention effektiv unterstützen und diagnostisch in die richtige Richtung leiten kann (145).

In einer anderen Studie bewerteten Freudenberg et al. 2004 die Bedeutung von  $^{124}\text{J}$ -PET/CT bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und verglichen die Ergebnisse der  $^{124}\text{J}$ -PET/CT-Kombination mit denen von  $^{131}\text{J}$ -Ganzkörperszintigraphie,  $^{124}\text{J}$ -PET und CT allein. Die integrierte  $^{124}\text{J}$ -PET/CT-Bildgebung erwies sich in der Diagnostik maligner Läsionen als hochsensitiv (100%; CT: 56%;  $^{124}\text{J}$ -PET: 87%;  $^{131}\text{J}$ -GK: 83%). Daraus folgt, dass die kombinierte  $^{124}\text{J}$ -PET/CT-Bildgebung eine vielversprechende Methode zur Verbesserung des Therapieplans beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom darstellt. Von  $^{124}\text{J}$ -PET/CT profitieren insbesondere Patienten mit einem fortgeschrittenen SD-Malignom vor einer Radiojodbehandlung und Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv und Metastasen (65).

Die kombinierte PET/CT-Diagnostik bietet sich vor allem dann an, wenn ein Verdacht auf Entdifferenzierung bzw. Verlust der Fähigkeit der malignen Zellen (Radio)jod zu speichern vorliegt. Die entdifferenzierten Schilddrüsentumore sind mit einem erhöhten Glukosestoffwechsel assoziiert, weil das maligne Gewebe in diesem Zustand vermehrt Glukose und somit auch FDG (Fluoro-Deoxy-Glukose) aufnimmt. Solche Tumore entziehen sich der Diagnostik durch die DIT. Problematisch sind diejenigen differenzierten

Schilddrüsenkarzinome, die ein wechselhaftes Verhalten bezüglich der Jodspeicherung zeigen. Dies führt zu einem „Flip/Flop“-Ergebnis. Das heißt im Stadium positiver Radiojodaufnahme ergeben sich ein negatives PET/CT mit den positiven  $^{131}\text{J}$ -Scan und DIS, oder umgekehrt: im Stadium negativer Radiojodaufnahme sind PET/CT positiv und  $^{131}\text{J}$ -Scan und DIS negativ (137).

Trotz hoher diagnostischer Wirksamkeit sind SPECT/CT und PET/CT wegen hoher Kosten momentan nur einigen wenigen Zentren vorbehalten.

#### **4.8 Darstellung der Knochenmetastasen mittels $^{18}\text{F}$ -Fluor-Positronen-Emissions-Computertomographie ( $^{18}\text{F}$ -PET).**

Einen weiteren viel versprechenden Ansatz in der Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms stellt die Verwendung von  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen in der Positronen-Emissions-Computer-Tomographie (PET) dar. Einigen Studien zufolge besitzt die  $^{18}\text{F}$ -PET als ganzkörperbildende Modalität im Vergleich zu Knochenszintigraphie, MR und CT eine viel höhere Sensitivität und Spezifität beim Aufspüren von Knochenmetastasen.

Dabei werden osteolytische und osteoplastische Läsionen gleichermaßen gut dargestellt. Darüber hinaus ist eine präzisere Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen möglich (4, 38, 99, 200, 201, 202, 203).

Im Rahmen ihrer Studie verglichen Schirrmeister und Mitarbeiter 1999 die planare Knochenszintigraphie mit der  $^{18}\text{F}(\text{NaF})$ -PET bezüglich der Sensitivität bei der Darstellung von Knochenmetastasen in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation.

44 Patienten mit bekannten Schilddrüse-, Lunge- oder Prostatakarzinomen wurden mit Hilfe von Knochenszintigraphie und  $^{18}\text{F}$ -PET untersucht. Die diagnostische Rate bei osteoblastischen und osteolytischen Knochenmetastasen durch die  $^{18}\text{F}$ -PET betrug 100%

(Knochenszintigraphie: 49,3% bei osteoblastischen; 44,8% bei osteolytischen Knochenmetastasen). Dabei stufte die planare Knochenszintigraphie zwei Patienten als falsch-negativ ein, während  $^{18}\text{F}$ -PET keinen Einzigen. Eine viel höhere Sensitivität in der Darstellung der Knochenläsionen, geringe Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation und präzise Differenzierung zwischen benignen und malignen Foci im Gegensatz zur planaren Knochenszintigraphie, zählen zu den wichtigsten Vorteilen der  $^{18}\text{F}$ -PET (200). Wie bereits erwähnt kann es im Laufe der Erkrankung mit metastasiertem differenzierten SD-Karzinom zunehmend zu einer Entdifferenzierung bzw. zum Verlust der Fähigkeit der Jodspeicherung durch die Metastasen kommen. Hier bietet sich die Diagnostik mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET hervorragend an, da die metastatischen Läsionen in diesem Zustand zunehmend  $^{18}\text{F}$ -FDG aufnehmen und durch die DIT schlechter darzustellen sind. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET stellt somit keinen Ersatz für die Diagnostik mit Radiojod dar (5, 58, 76, 77). Die  $^{18}\text{F}$ -PET ist jedoch sehr kostenintensiv und nur in bestimmten Zentren praktikierbar. Die Doppelisotopenszintigraphie verfügt über eine ähnliche Sensitivität wie die  $^{18}\text{F}$ -PET, ist aber im Gegensatz dazu kosteneffektiver und weit verbreiteter.

#### **4.9 Weitere Beispiele für die Anwendung der Doppelisotopentechnik**

Die Vorteile der Doppelisotopentechnik in der Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms lassen sich auch auf andere Isotopenkombinationen bei vielfältigsten Krankheitsbildern übertragen (39, 74, 119, 124, 140, 147, 220, 221, 228).

2002 unternahmen Due-Pennec und Mitarb. einen Versuch die möglichen Aspekte der Doppelisotopentechnik mit  $^{111}\text{In}$ -octreotid und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in der Diagnostik gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aufzuzeigen.  $^{111}\text{In}$ -octreotid gilt als hochsensitiv beim Aufspüren von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren und

deren Metastasen. Nicht desto trotz ist eine Feststellung der genauen anatomischen Lage der Malignome aufgrund fehlender anatomischen Zuordnung sehr schwierig.

Um dieses Problem zu umgehen, führte man im Rahmen der Studie neben der planaren Standardbildgebung eine gleichzeitige Acquisition von  $^{111}\text{In}$ - und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Scans durch.

Mittels dieser Technik werden Foci abnormaler Indiumspeicherung präziser lokalisiert, was bei der Planung eines chirurgischen Eingriffs sehr wichtig ist. Ähnlich wie bei  $^{131}\text{J}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DIT ist die  $^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Doppelisotopentechnik einfach in der Durchführung und in den meisten nuklearmedizinischen Abteilungen praktikierbar (124). Im Vergleich zu Indium liegt der Vorteil des Radiojods darin, dass aufgrund guter Aufnahme durch entartete Zellen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms auch kleinere maligne Speicherherde sichtbar gemacht werden können.

Ein großes Thema in der nuklearmedizinischen Diagnostik stellen Untersuchungen des Herzens dar. Die Beurteilung myokardialer Viabilität bzw. Funktionsfähigkeit entwickelte sich in den letzten Jahren zu einem sehr wichtigen Aspekt in der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion besitzen zwar ein funktionsfähiges Myokardgewebe, zählen jedoch aufgrund einer potentiellen Ischämie zu einer „high risk“-Patientengruppe. Gleichzeitig profitieren solche Patienten am meisten von der Revaskularisation.

Aus diesem Grund ist es wichtig, bei diesen Patienten ein funktionsfähiges Myokard zu erkennen. Die myokardiale Szintigraphie unter Verwendung von Radionukliden ist eine exzellente Methode, um dies zu erreichen.  $^{201}\text{Tl}$ -,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi- oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin-SPECT, in Ruhe- und/oder unter Stressbedingungen durchgeführt, erwiesen sich konsequent als eine effektive Methode zur Beurteilung myokardialer Funktionsfähigkeit und zur Unterstützung eines angemessenen Therapieplans. Die Darstellung des metabolischen

Verhaltens und der Perfusion mittels PET liefert Zusatzinformationen und ist ein wertvolles Werkzeug, um eine eventuelle Verbesserung durch Revaskularisation beim jeweiligen Patienten vorherzusagen.

SPECT, DISA (dual isotope simultaneous acquisition) SPECT und  $^{18}\text{F}$ -FDG PET sind neue vielversprechende Techniken bzw. Methoden zur Diagnostik myokardialer Funktionsfähigkeit in der nuklearmedizinischen Kardiologie. Die Verknüpfung von Multislice-CT mit PET ermittelt effektiver den Gehalt an Calcium in den Koronarien und ermöglicht eine nichtinvasive Koronarangiographie zur Darstellung myokardialer Perfusion und Quantifizierung (220). Verschiedene Arbeitsgruppen unternahmen den Versuch  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi/ $^{18}\text{F}$ -FDG SPECT (DISA SPECT) mit  $^{201}\text{Tl}$ -,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi- oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin-SPECT oder mit  $^{13}\text{N}$ -ammonia/ $^{18}\text{F}$ -FDG PET im Hinblick auf die Bewertung myokardialer Viabilität zu vergleichen (39, 221). Es wurde über ähnliche Ergebnisse durch DISA SPECT und PET bezüglich der Prognose der regionalen und globalen linksventrikulären Dysfunktion und des linksventrikulären Remodelings nach Revaskularisation berichtet (221).

Pathologische Organveränderungen als Folge bestimmter Erkrankungen lassen sich ebenfalls mit Hilfe der DIT evaluieren. Kombiniertes Gallium/Technetium-SPECT stellt eine wertvolle bildgebende Technik zur Diagnostik von Sarkoidose, einer systemischen granulomatösen Erkrankung unbekannten Ursprungs, dar. Um das Ausmaß der Entzündung im Herzmuskelgewebe zu ermitteln, welche durch die Sarkoidose verursacht wurde, benützt man Radionuklide  $^{67}\text{Ga}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Erhöhte  $^{67}\text{Ga}$  und gleichzeitig verminderte  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi-Aufnahme im Rahmen der DIS in einem bestimmten Herzmuskelgebiet spricht für einen Entzündungsprozess. Nach einer Steroidtherapie kommt es gewöhnlich zur Normalisierung der Radionuklidspeicherung beider Marker in den



Herzmuskelzellen (147).

$^{67}\text{Ga}$  eignet sich auch zur Darstellung von Entzündungsprozessen im Bereich des Knochens. Die Verbindung von  $^{67}\text{Ga}$ -citrat mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP SPET (single photon emission tomography) scheint bei der Identifizierung vertebraler Osteomyelitis nützlich zu sein und hilft dabei, zusätzliche Aspekte des Krankheitsbildes aufzuzeigen und das Maß der Infektion abzuschätzen (74).

Kücük und Mitarbeiter evaluierten 2000 in ihrer Studie Möglichkeiten des kombinierten  $^{67}\text{Ga}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gewichteten IgG – Ganzkörperskans in der Diagnostik maligner Lymphome (119). Im Hinblick auf weitere Krebserkrankungen, bewertete die Arbeitsgruppe um Suzuki 2004 die diagnostischen Aspekte der  $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-SPECT bei der mandibulären Invasion durch Kopf- und Halstumore (228). Das Hauptanwendungsgebiet von Thallium bezieht sich hauptsächlich auf die Diagnostik von Hirntumoren (226).

Mitterhauser et al. berichteten 2003 über die Verknüpfung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanocoll mit  $^{111}\text{In}$  im Rahmen der  $^{111}\text{In}$ /Nanocoll Doppelisotopenszintigraphie in der Darstellung des Centinell-Lymphknoten bei Brustkrebs (140).

Insgesamt stellt die Doppelisotopen- bzw. Doppelnuklidtechnik eine wertvolle Methode zur Diagnostik vielfältigster Erkrankungen dar. Durch Verwendung von zwei Radionukliden, die unterschiedliche Photonenenergiepeaks in ihren Spektren besitzen, gelingt eine gleichzeitige Aufnahme sowohl funktioneller als auch anatomischer Bilder, dessen Fusion eine genaue anatomische Zuordnung abnormaler bzw. pathologischer Speicherherde im menschlichen Körper ermöglicht.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Wertigkeit der Kombination aus Knochen- und Radiojodganzkörperszintigraphie in der Diagnostik des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms anhand des Vergleichs der DIS-Aufnahmen mit der tomographischen Bildgebung (CT oder MRT) kritisch untersucht. Darüber hinaus wurde die Rolle der zusätzlich zu Standarduntersuchungen durchgeführten DIS in der Behandlungsplanung und deren Auswirkung auf weitere Therapieschritte überprüft.

Patientenkollektiv und Methode: Das Patientenkollektiv setzte sich aus 21 Patienten zusammen, bei denen entweder der Verdacht auf eine Ausbreitung von Metastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bestand oder sich unklare Befunde in der Radiojodszintigraphie nach einer Standardbehandlung ergeben haben. Zusätzlich zu Standarddiagnostik und CT oder MRT erhielt jeder Patient abhängig vom Krankheitsverlauf und Anzahl der Radiojodtherapien eine oder mehrere Doppelisotopenszintigraphien (DIS), von denen jeweils immer die erste ausgewertet wurde. Zusätzlich wurde die Sensitivität für die DIS, CT und Knochenszintigraphie ermittelt.

Ergebnisse: Alle Patienten wurden je nach Aussagewert der DIS in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasste 10 Patienten (48%), bei denen die DIS neue Metastasen identifizierte, die vorher nicht bekannt waren und durch die CT und/oder MRT nicht festgestellt wurden. Dies hatte eventuell eine Stagingänderung zu Folge und führte zu einer neuen Therapie oder Therapieänderung bei betroffenen Patienten.

Zur Gruppe 2 gehörten 6 Patienten (28%), bei denen die DIS entweder bereits bestehende Befunde klärte (zum Beispiel Abgrenzung benigner Befunde von malignen), oder neue

Informationen lieferte, die jedoch zu keiner unmittelbaren Änderung des Behandlungsplans führten.

In 5 Fällen (Gruppe 3; 24% der Patienten) leistete die DIS keinen Beitrag zur weiteren Behandlung. Die Sensitivität der DIS in der Darstellung von Metastasen betrug 100%, die Sensitivität der CT: 50% und der Knochenszintigraphie: 35%.

**Schlussfolgerung:** Im Vergleich zur tomographischen Bildgebung (CT, MRT) besitzt die Doppelisotopenszintigraphie eine höhere Aussagenkraft bezüglich der Darstellung jodpositiver Metastasen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Die hohe Sensitivität und präzise Abgrenzung pathologischer Speicherherde vom umliegenden Gewebe aufgrund vorhandener „Landmarks“ machen die Doppelisotopenszintigraphie in der Diagnostik und Behandlungsplanung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wertvoll.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behaviour, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 8: 715-726.
2. Alam MS, Takeuchi R, Kasagi K, Misagi T, Miyamoto S, Iida Y, Hidaka A, Konishi J. Value of combined technetium-99m hydroxy methylene diphosphonate and thallium-201 imaging in detecting bone metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7(5): 705-712.
3. Algra P, Bloem T, Tissing H, Falke T, Arndt J, Verboom L. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. *RadioGraphics* 1991; 11: 219-232.
4. Al Nahhas AM. FDG PET and alternative imaging in the management of thyroid carcinoma. *Nuc Med Rev Cent East Eur* 2003; 6(2): 139-145.
5. Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P. PET with 18F-FDG in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 160-163.
6. Anffermann W, Clark OH, Thumher S, Galante M, Higgins CB. Recurrent thyroid carcinoma: characteristics on MR images. *Radiology* 1988; 168: 753-757.
7. Arning G, Ehrenheim C, Schober O, Hundeshagen H. 131J- speichernde pulmonale und ossäre Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei niedrigem Serum-Thyreoglobulinspiegel – Ausnahme in der Tumornachsorge? *Nukl Med* 1987; 26: 139-142.
8. Avrami E, Tadmor R, Dally O, Hadar H. Early MR demonstration of spinal metastases in patients with normal radiographs and CT and radionuclide bone scans. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 598-602.

9. Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN, Mukhopadhyaya S. Is chest x-ray or high resolution computed tomography scan of the chest sufficient investigation to detect pulmonary metastases in pediatric differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2004; 14(3): 217-225.
  
10. Becker W. Untersuchungsverfahren in der Schilddrüsendiagnostik – Sonographie und Szintigraphie : In: Börner W, Weinheimer B. (Hrsg.): *Schilddrüse 1989*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1991; 71-90.
  
11. Becker W, Börner W, Gruber G. Szintigraphie und Sonographie bei der Diagnostik der Schilddrüsenautonomie. *Dtsch Med Wschr* 1986; 111: 1630-1635.
  
12. Becker W. Nuklearmedizinische Therapie. In: Köbberling J, Pickardt CR (Hrsg.): *Struma*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1990; 110-119.
  
13. Becker W. Therapie der Schilddrüsenautonomie. *Klin Wschr* 1990; 68: 640-646.
  
14. Becker W, Börner W. Stellung der Sonographie in Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenautonomie. *Nuklearmediziner* 1989; 12: 197-203.
  
15. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The Frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine deficient area. *Cancer* 1987; 60: 3096-3102.
  
16. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti F. Grave`s disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2000; 55: 711-718.
  
17. Benker G, Reiners C, Krause U, Bamberg M, Reinwein D. Schilddrüsenkarzinome – aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien. *Internist* 1988; 29: 564-569.
  
18. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369-1379.

19. Biedermann M, Bares R, Grün B. Follow-up of thyroid cancer by MR and 99mTc-MIBI (isonitritil) oncoszintigraphy. *Nuklearmedizin* 1995; 34: 87-91.
20. Bonne C. Malignant tumours of the thyroid. *South African M J* 1948; 15: 1477-1152.
21. Börner B, Becker W. Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. In: Pickardt CR, Pfannenstiel P, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse 1987*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1989; 416-426.
22. Boxen I, Mei Zhang Z. Nasal secretion of iodine-131. *Clin Nuc Med* 1989; 14: 610.
23. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P et al. Guidelines for diagnosis and therapie of MEN type 1 und type 2. *J Clin Endocrionol Metabol* 2001; 86: 5658-5671.
24. Brendel AJ, Guyot M, Jeandot R, Lefort G, Mancret G. Thallium-201 imaging in tne follow-up of differentiates thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 29: 1515-1520.
25. Brown AP, Greening WP, Mc Cready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984; 57: 323-327.
26. Brown B, Laorr A, Greenspan A, Stadalnik R. Negative bone scintigraphy with diffuse osteoplastic breast carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 194-196.
27. Brown LR, Aughenbaugh GL. Masses of the anterior mediastinum: CT and MR imaging. *AJR* 1991; 157: 1171-1180.
28. Bubenhofer R, Hedinger C. Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe. *Schweiz. Med Wschr* 1977; 107: 733-741.
29. Buhr HJ, Mann B. Thyroidektomie und Lymphadenektomie. *Chirurg* 1999; 70: 987-998.

30. Burger AG. Die Therapie des Morbus Basedow. Schweiz. *Rundschau Med* 1988; 7: 143-145.
31. Burman KD, Anderson JH, Wartofsky L. Management of patients with thyroid carcinoma: application of thallium-201 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *J Nucl Med* 1990; 31: 1958-1964.
32. Carlisle MR, Lu C, McDougall IR. The interpretation of I-131 scans in the evaluation of thyroid cancer, with an emphasis on false positive findings. *Nuc Med Com* 2003; 24: 715-735.
33. Carmeci C, Brooke JR. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8: 283-289.
34. Cavalieri RR. Nuclear imaging in the management of thyroid carcinoma. *Thyroid* 1996; 6: 485-492.
35. Ceccarelli C, Bianchi F, Trippi D, Brozzi F, Di Martino F, Santini P, Elisei R, Pinchera A. Case report: location of functioning metastases from differentiated thyroid carcinoma by simultaneous double isotope acquisition of I-131 whole body scan and bone scan. *J Endocr Invest* 2004; 27: 866-869.
36. Creutzig H, Schober O, Reinwein D, Hundeshagen H. Knochenszintigraphie in Primärdiagnostik und Nachsorge bei Schilddrüsenkarzinompatienten. *Nuklearmediziner* 1986; 2: 117-123.
37. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Khan AS. Clinical utility of Tc-99m-isonitril imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1330-1338.
38. Daldrup-Link H, Franzius Ch, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H, Schober O, Rummeny EJ. Whole - body MR imaging for detection of bone metastases in

children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR* 2001; 177: 229-235.

39. De Boer J, Slart RHJA, Blanksma PK, Willemsen ATM, Jager PL, Paams AMJ, Vaalburg W, Piers DA. Comparison of <sup>99m</sup>Tc sestamibi – <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose dual isotope simultaneous acquisition and rest.stress <sup>99m</sup>Tc sestamibi single photon emission computed tomography for the assessment of myocardial viability. *Nuc Med Com* 2003; 24: 251-257.
40. De Groot L, Larsen PR, Hennemann G. *The thyroid and its diseases*. 6 Aufl., Churchill Livingstone Inc., New York, 1996; 640-641.
41. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000; 80: 1083-1105.
42. Deutsche Krebsgesellschaft: Informationszentrum für Standards in der Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der dt. Krebsgesellschaft und der dt. Gesellschaft für Chirurgie – Maligne Schilddrüsentumore. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage, 2002; 92ff.
43. Dietlein M, Dressler J. Leitlinie zur Radiojodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 221-222.
44. Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K, Schmidt M, Theissen P, Voth E, Eschner W, Schicha H. Follow up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. *Nuc Med Com* 2000; 21: 991-1000.
45. Dietlein M, Dressler J. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 215-218.
46. Dröse M, Schicha H. Aspirationszytologie der Schilddrüse. *Internist* 1987; 28: 542-549.



47. Eftekhari F, Peuchot M. Thyroid cancer: combined role of ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 657-660.
48. Elser H. In: Elser H (Hrsg.): *Leitfaden Nuklearmedizin*. 1 Aufl., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1999; 30-33.
49. Elser H. In: Elser H (Hrsg.): *Leitfaden Nuklearmedizin*. 1 Aufl., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1999; 133-134.
50. Elser H. In: Elser H (Hrsg.): *Leitfaden Nuklearmedizin*. 1 Aufl., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1999; 170ff.
51. Emrich D. Szintigraphie der Schilddrüse. *Internist* 1988; 29: 541-544.
52. Emrich D. Strategien bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmediziner* 1986; 9: 55-62.
53. ETA-Leitlinie-European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. <http://www.eurothyroid.com>.
54. Euctace S, Tello R, De Carvalho V. The comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar 99m-Tc- methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997; 169: 1655-1661.
55. Even-Sapir E, Keidar Z, Sachs J, Engel A, Bettmann L, Gaitin D, Guralnik L, Werbin N, Iosilevsky G, Israel O. The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms. *J Nucl Med* 2001; 42: 998-1004.
56. Falk SA. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine und radiotherapy*. Philadelphia: Lippencort-Raven, 1997; 35ff.

57. Farahati J, Reiners C. Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern. *Der Nuklearmediziner* 1999; 5: 323-331.
58. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP. Fluorine-18-FDG and iodine-131 uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 1468-1472.
59. Feuerstein IM, Harbert JC. Hypertrophied thyroid tissue in a thyroglossal duct remnant. *Clin Nuc Med* 1986; 11: 135.
60. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, Schleuserer H, Wolf KJ. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Europ J Radiol* 1989; 9: 29-31.
61. Folgeman J, Maisey M. Controverses in nuclear medicine – investigation of the solitary thyroid nodule. *NMC* 1989; 10: 765-767.
62. Franks JA, Ling A, Patronas NJ, Carrasquillo JA, Horvath K, Hickey AM, Dwyer AJ. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR* 1990; 155: 1043-1048.
63. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcati R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 90-96.
64. Freitas JE, Gross MD, Ripley SD, Shapiro B. Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: current status report. In: Freeman L (Hrsg.): *Freeman and Johnson's clinical radionuclide imaging*. Orlando: Grune and Stratton; 1986: 1994-2027.
65. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, Pink R, Knust J, Gorges R, Müller SP, Bockisch A, Debatin JF, Brandau W. Value of 124-I PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Rad* 2004; 14(11): 2092-2098.
66. Friedman M, Toriumi DM, Matee MF. Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer. *American Journal of Surg* 1998; 155: 215-223.

67. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Mikosch P. Tc-99m-sestamibi (methoxyisobutylisonitril) and Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy: alternative scintigraphic methods in follow-up of DTC - first results. *Eur J Nuc Med* 1995; 22: 909.
68. Garcia-Mayor RV, Perez-Mendez LF. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practise. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 482-487.
69. Gerber H, Peter HJ. Der Platz der Thyreoglobulin-Bestimmung in der Schilddrüsendiagnostik. *Int Welt* 1987; 10: 214-217.
70. Gibold C, Deliste MJ, Liehn JC. Usefulness of bone anatomic landmarking in 131 iodine scan for the diagnosis of metastases of differentiated thyroid carcinoma. In: Schmid HAE, van der Schoot JB (Hrsg.): *Nuclear medicine*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York; 1991: 46-48.
71. Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Lett* 2001; 163: 143-156.
72. Görges R. The changing epidemiology of thyroid cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F (Hrsg.): *Thyroid cancer*. Springer Verlag, Berlin; 2001: 3-25.
73. Goretzki P, Dotzenrath C. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie – endokrine Chirurgie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000; 148-158.
74. Gratz S, Dörner J, Oestmann JW, Opitz M, Behr T, Meller J, Grabbe E, Becker W. 67-Ga citrate and 99m-Tc- MDP for estimating the severity of vertebral osteomyelitis. *Nuc Med Com* 2000; 21: 111-120.
75. Greer MA (Hrsg.): *The Thyroid Gland*. Raven Press, New York, 1990; 137-165.
76. Grünwald F, Schomburg A, Bender H. Fluorine-18-FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nuc Med* 1996; 23: 312-319.

77. Grünwald F, Menzel C, Bender H. comparison of 18-FDG-PET with 131-Iodine and 99m-Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7: 327-335.
78. Grünwald F, Menzel C. Radiojodtherapie. In: Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. *Nuklearmedizin*. Stuttgart, New York, 2008; 351-412.
79. Grünwald F, Kaelicke T. Fluorine-fluoro-deoxyglucose PET in thyroid cancer: Results of a multicenter study. *Eur J Nuc Med* 1999; 26: 1547-1552.
80. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch Med Wschr* 1988; 113: 1109-1112.
81. Hahn JM. *Checkliste Innere Medizin*. 4 Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2003: 389ff.
82. Hamburger JI (Ed.): *Diagnostic methods in clinical thyroidology*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1989.
83. Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, Barber WC, Hwang AB, Sackdinawat AE, Ramaswamy M, Price DC, Hawkins RA. Dual modality imaging of cancer with SPECT/CT. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1: 449-458.
84. Haubold-Reuter BG, Duewell S, Schlicher BR, Marincek B, von Schulthess GK. The value of bone scintigraphy, marrow scintigraphy and fast spin-echo magnetic resonance imaging in staging of patients with malignant solid tumors: a prospective study. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(11): 1063-1069.
85. Hedinger Ch. Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed. *WHO International Histological Classification of Tumours*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1988.
86. Hegedues L, Karstrup N. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules.

*Eur J Endocrinol* 1998; 138: 30-31.

87. Hehrmann R. Symptome, die auf eine Schilddrüsenkrankheit hinweisen. *Internist* 1988; 29: 523-528.
88. Heinze HG, Bohn U. 131-Jod-Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse. *Dtsch Med Wschr* 1987; 112: 1073-1079.
89. Heiss A, Kober F, Heinz R, Hollinsky C, Hermann M, Roschal A. Maligne Lymphome der Schilddrüse. Wien. *Klin Wschr* 1990; 102: 247-249.
90. Hermann HJ. In: Hermann HJ (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. 3 Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, 1992; 176-178.
91. Hermann HJ. In: Hermann HJ (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. 3 Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, 1992; 190-191.
92. Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin*. Herold Verlag, 10 Aufl., 2003; 430.
93. Hesch RD (Hrsg.): *Endokrinologie*. Teil A und Teil B. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1989/1990; 113-120.
94. Higgins CB, Namara HT, Fisher MR, Clark OH. MR imaging of the thyroid. *AJR* 1986; 147: 1255-1261.
95. Hilton G, Pochin EE, Cunningham RM. The role of radioiodine in the treatment of carcinoma of the thyroid. *Br J Radiol* 1956; 29: 297-310.
96. Hocevar M, Auersperg M. Role of thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumors. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 553-557.
97. Höfner M, Reiners C. Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Dtsch Med Wschr* 1986; 111: 1732-1734.

98. Hölzer S, Steiner D, Bauer R, Reiners C, Farahati J. Current practise of radioiodine treatment in the management of differentiated thyroid cancer in Germany. *Eur J Nuc Med* 2000; 27: 1465-1472.
99. Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, Glaspy JA, Seeger LL, Choi Y, Schiepers CV, Huang SC, Satyamurthy N, Barrio JR. Whole body skeletal imaging with 18-F-ion and PET. *J Comp Assist Tomogr* 1993; 17: 34-41.
100. Hohenberger W, Tonak J, Altendorf A, Hermanek P. Die Prognose der malignen Schilddrüsentumore in Abhängigkeit vom Tumorstadium. *Akt Chir* 1983; 18: 151-156.
101. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61: 1-6.
102. Horster FA. *Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie in der Praxis*. Dt. Ärzteverlag, Köln, 1989; 32-40.
103. Horst W. Schilddrüsenkrebs. In: Gross R, Schmidt CG (Hrsg.): *Klinische Onkologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1985; 34: 1-38.
104. Horster FA. Besonderheiten bei der Diagnose und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten im Senium. *Med Welt* 1990; 41: 515-518.
105. Horster FA. Jodmangelkrankheit Struma – Diagnose und Therapie. *Med Welt* 1988; 39: 295-297.
106. Horster FA. Therapie der Struma und Hyperthyreose im Alter. In: Pfannenstiel P (Hrsg.): *Schilddrüse und Alter*. Pmi -Verlag, Frankfurt, 1991; 58-63.
107. Hoschl R, Choy DHL, Gandevia B. Iodine-131 uptake in inflammatory lung disease: a potential pitfall in treatment of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1988; 23: 621-622.

108. Hundeshagen H. Bildgebende Verfahren: Dynographie, Röntgendiagnostik, Computertomographie, Kernspintomographie. In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse 1989*. Walter de Gruyter, Berlin, Heidelberg, New York, 1991; 109-116.
109. Ilgan S, Karacalioglu O, Pabescu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Europ J of Nucl Med and Molec Imaging* 2004; 31: 825-830.
110. Ingbar SH, Braverman LE (Hrsg.): *The Thyroid*. 7 Auflage. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1998; 123-145.
111. Junginger T, Beyer J (Hrsg.): *Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen*. Pmi-Verlag, Frankfurt, 1990.
112. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 205-218.
113. King AD, Ahuja AT, To EWH, Tse GMK, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. *Clinical Radiology* 2000; 55: 222-226.
114. Klemenz B, Wieler H, Kaiser HP. Value of color-coded doppler sonography in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 245-249.
115. Klima G. *Schilddrüsen-sonographie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1989.
116. Knapp A, Bibergeil H, Brüscke G, Meng W (Hrsg.): *Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen des endokrinen Systems*. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1991; 90-112.
117. Konez O, Hanelin LG, Jenison EL, Goyal M, Randolph W. Functioning liver

- metastases on a whole-body scan: a case of malignant struma ovarii. *Clin Nuc Med* 2000; 25: 465-466.
118. Krüskemper HL, Joseph J, Köbberling J, Reinweis D, Schatz H, Seif FJ. Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Int Welt* 1985; 8: 47-57.
  119. Küçük ÖN, Aras G, Soylu A, Özcan M, Ibis E, Dincol D. Value of combined 67-Ga and 99m-Tc human immunoglobulin G whole-body scanning in malignant lymphoma. *Nuc Med Com* 2001; 22: 325-329.
  120. Küçük ÖN, Gültekin SS, Gülseren A, Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobuline levels, 99m-Tc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nuc Med Com* 2006; 27: 261-266.
  121. Kuo SF, Chen ST, Kao PF, Chang YC, Chou SC, Lin JD. Papillary thyroid cancer with chest metastases only detected using radioactive iodine. *Chang-Gung –Med-J* 2004; 27(9): 663-672.
  122. Labhart A (Hrsg.): *Clinical Endocrinology*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2 Aufl., 1986; 126-146.
  123. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, Le Guludec D. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 853.
  124. Le Duc-Pennec A, Thol C, Cavarec M, Le Rest C, Turzo A, Guillo P, Bizais Y. Octreotide imaging plus bone scintigrams to optimally localize gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Nuc Med* 2003; 28(1): 5-8.



125. Leitha T, Staudenherz A. Frequency of diagnostic dilemmas in I-131 whole body scanning. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 55-62.
126. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Verfahrensanweisung zur Radiojodtherapie (RJT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom.
127. Liechty RD, Stoffel PT, Zimmermann DG. Solitary thyroid nodules. *Archives of Surgery* 1977; 112: 59-64.
128. Lind P, Gallowitsch HJ. Technetium-99m-tetrofosmin-whole body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nuc Med* 1997; 38: 348-352.
129. Lorenzen J, Beese M, Mester I, Brumma K, Beyer W, Clausen M. Chest x-ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer? *Nuklearmedizin* 1998; 37: 208-212.
130. Mahlstedt J, Bähre M, Börner W. Indikationen zur Schilddrüsenszintigraphie. *Nuklearmediziner* 1989; 12: 223-228.
131. Maier R. *Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2 Aufl., 1988.
132. Marcocci C, Pacini F, Elisei R. Clinical and biological behaviour of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989; 106(6): 960-966.
133. Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Ronthgenol* 1948; 59: 260-281.
134. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421-427.
135. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Longterm impact of initial surgical and medical therapy

- on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
136. Mazzaferri EL. Thyroid remnant <sup>131</sup>I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265-271.
  137. McDougall IR, Davidson J, Segall GM. Positron emission tomography of the thyroid, with an emphasis on thyroid cancer. *Nuc Med Com* 2001; 22: 485-492.
  138. McVeil B. Value of bone scanning in neoplastic diseases. *Semin Nucl Med* 1984; 14: 277-286.
  139. Mitchell G, Pratt BE, Vinil L, McCready VR, Hammer CL. False positive I-131 whole body scans in thyroid cancer. *Br J Radiol* 2000; 73: 627-635.
  140. Mitterhauser M, Wadsack W, Mien LK, Eidherr H, Roka S, Zetting G, Angelberger P, Viernstein H, Kletter K, Dudczak R. The labelling of Nanocoll® with <sup>111</sup>In for dual isotope scanning. *Appl Rad and Isot* 2003; 59: 337-342.
  141. Moser E, Fritsch S, Kreisig T. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms: Nuklearmedizinische Aspekte. In: Buttermann G (Hrsg.): *Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkrankheiten*. Pmi-Verlag, Frankfurt, 1987; 3-24.
  142. Moser E. Radiojodtherapie der Schilddrüsenautonomie. *Nuklearmediziner* 1989; 12: 257-262.
  143. Moser E. Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. *Fortschr Med* 1986; 104: 149-152.
  144. Müller-Gärtner HW, Schröder S, Schneider C. Feinstanzbiopsie der Schilddrüse unter sonographischer Führung. *Therapiewoche* 1991; 46: 4723-4728.
  145. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, Wahl R, Tufano RP. The role of positron emission tomography/ computed tomography in the

- management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 237-243.
146. Naik KS, Bury RF. Review imaging the thyroid. *Clinical Radiology* 1998; 53: 610-639.
  147. Nakazawa A, Ikeda K, Ito Y, Iwase M, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Usefulness of dual 67-Ga and 99m-Tc-sestamibi single photon emission scanning in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest* 2004; 126: 1372-1376.
  148. Nakhjarani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer* 1997; 79: 574-578.
  149. Noma S, Kanaoka M, Minami S. Thyroid masses: MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 1988; 168: 759-764.
  150. Norby EH, Neutze J, van Nostrand D, Burman KD, Warren RW. Nasal radioiodine activity: a prospective study of frequency intensity and pattern. *J Nucl Med* 1990; 31: 51-54.
  151. Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, Court-Payen M, Soe-Jensen P, Nielsen KG, Fugl M, Hansen JM. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 1998; 5: 409-414.
  152. Österreichische Gesellschaft für Nuklearmedizin. <http://www.österreichische-gesellschaft-für-nuklearmedizin>.
  153. Oyen WJG, Verhagen C. Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nuc Med* 2000; 41: 643-646.
  154. Pabst HW, Adam WE, Hör G, Kriegel K, Schwaiger M. *Handbuch der Nuklearmedizin*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1996; 113-143.

155. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600-604.
156. Park HM, Wellman HN. Hot nose after <sup>131</sup>I sodium iodide thyroablation therapy. *Clin Nuc Med* 1992; 17: 130-131.
157. Pfannenstiel P. *Krankheiten der Schilddrüse*. TRIAS-Verlag, Stuttgart 1989.
158. Pfannenstiel P. Empfehlungen zur Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenkrankheiten. *Röntgenpraxis* 1991; 44: 231-238.
159. Pfannenstiel P. Sonographie und gezielte Feinnadelpunktion der Schilddrüse. *Internist* 1988; 29: 545-549.
160. Pfannenstiel P. Szintigraphie und Sonographie der Schilddrüse. In: Brüscke G (Hrsg.): *Handbuch der inneren Erkrankungen*. Fischer Verlag, Jena, Bd. 2, Teil 1, 1991; 319-324.
161. Pfannenstiel P, Saller B. In: Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie*. 2 Aufl., Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, 1991; 95.
162. Pfannenstiel P, Saller B. In: Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie*. 2 Aufl., Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, 1991; 172.
163. Pfannenstiel P, Saller B. In: Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie*. 2 Aufl., Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, 1991; 180-184.
164. Pfannenstiel P, Saller B. In: Henning Berlin (Hrsg.): *Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie*. 2 Aufl., Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, 1991;

- 189.
165. Pfannenstiel P(Hrsg.): *Schilddrüse und Alter*. Pmi-Verlag, Frankfurt, 1991; 34-35.
166. Pickardt CR, Pfannenstiel P, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse 1987*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1989; 34-56.
167. Pickardt CR. Schilddrüsenstoffwechsel und –erkrankungen. Hyper- und Hypometabolismus. In: Ziegler R (Hrsg.): *Hormon- und stoffwechselbedingte Erkrankungen in der Praxis*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1987; 115-147.
168. Piekarski JD, Schlumberger M, Leclerc J, Couanet D, Masselot J, Parmentier C. Chest computed tomography (CT) in patients with micronodular lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1985; 11: 1023-1027.
169. Pimpl W, Rieger R, Winkler J, Boeckl O, Galvan G. Wert der präoperativen Feinnadelpunktionszytologie in der Diagnose hochmaligner Schilddrüsentumoren. Wien, *Klin Wschr* 1990; 102: 244-247.
170. Proye CAG, Draner DHR, Carnaille BM. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? *World J Surg* 1992; 16: 640-646.
171. Rago T, Vitti P. Role of conventional ultrasonography and colorflow-doppler-sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41-46.
172. Reiners C, Reinmann J, Schäfer R. Das metastasierende differenzierte Schilddrüsenkarzinom. *Fortschr Röntgenstr* 1984; 141:306-313.
173. Reiners C, Becker W, Berger P. Thyreoglobulin und andere Tumormarker bei der

- Rezidiv- und Metastasensuche des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmediziner* 1986; 9: 103-116.
174. Reiners C. Die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24: 149-154.
  175. Reiners C. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms*. Uni-med Verlag, Bremen, 1 Aufl., 2003; 38-60.
  176. Reiners C, Becker W, Spiegel W, Börner W, Müller HA. Schilddrüsendiagnostik: Nutzen von Sonographie, Szintigraphie und Punktionszytologie für die Praxis. *Int Welt* 1993; 9: 294-299.
  177. Reiners C, Farahati J. <sup>131</sup>I-therapy of thyroid cancer patients. *Q J Nuc Med* 1999; 43: 324-335.
  178. Reinwein D, Benker G, Windeck R. Erstsymptome bei Schilddrüsenmalignomen: Einfluß von Alter und Geschlecht in einem Jodmangelgebiet. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114: 775-782.
  179. Reiser M, Kuhn FP. *Radiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2 Aufl., 2006; 353-354.
  180. Reisert PM. Untersuchungsverfahren in der Schilddrüsendiagnostik – Anamnese und Klinik. In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse 1989*. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 1991; 5-11.
  181. Remy-Jardin M, Remy J, Deffontaines C, Duhamel A. Assessment of diffuse infiltrative lung disease: comparison of conventional CT and high-resolution CT. *Radiology* 1997; 181: 157-162.
  182. Riedel C, Dohan O, De la Vieja A, Gintes CS, Carrasco N. Journey of the iodide transporter NIS from its molecular identification to its clinical role in cancer. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 490-496.

183. Rieser GD, Ober KP, Cowan RJ, Cordell AR. Radioiodine imaging of struma cordis. *Clin Nuc Med* 1988; 13: 421-422.
184. Röher HD. *Endokrine Chirurgie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1987.
185. Röher HD, Clark OH. *Thyroid tumors. Progress in Surgery*. Karger, Basel, 1988; 57-59.
186. Röher HD, Goretzki PE, Frilling A. Indikation und Grundzüge der chirurgischen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *Radiologe* 1989; 29: 119-124.
187. Roland J, van den Weygaert D, Krug B, Brans B, Scalliet P, Vandevivere J. Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 1052-1054.
188. Ross DS. Evaluation of the thyroid nodule. *JMN* 1991; 32: 2181-2192.
189. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocr Metab* 1988; 67: 501-508.
190. Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humplik B, Munz DL, Felix R. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. *Nuc Med Com* 2004; 25: 1177-1182.
191. Schatz H. Thyreoglobulin als Tumormarker beim differenziertem Schilddrüsenkarzinom. *Med Klin* 1985; 80: 241-244.
192. Schenck U. Zytologie der Schilddrüse. In: Börner W, Weinheimer B (Hrsg.): *Schilddrüse* 1989. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 1991; 94-108.
193. Schaub T, In: Schaub T (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. 1 Aufl., Georg Thieme Verlag,

- Stuttgart; 1990: 50-61.
194. Schaub T, In: Schaub T (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. 1 Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1990: 232.
  195. Scherman SL. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-511.
  196. Schicha H. *Kompendium der Nuklearmedizin*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2 Aufl., 1991.
  197. Schicha H. In-vivo-Verfahren bei der Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 1987; 26: 68-70.
  198. Schicha H. *Nuklearmedizin. Compact Lehrbuch*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2 Aufl., 1996; 98-112.
  199. Schicha H, Dietlein M. Radioiodine therapie for well-differentiated thyroid carcinoma. *Zentrabl Chir* 1997; 122: 266-273.
  200. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Reuschler M, Neumaier B, Träger H, Nüssle K, Reske SN. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localisation: planar bone scintigraphy versus 18-F PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1623-1629.
  201. Schirrmeister H, Buck A, Guhlmann A, Reske SN. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid* 2001; 11(7): 677-683.
  202. Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, Nüssle K, Aslandemir C, Buck AK, Dziuk K, Gabelmann A, Reske SN, Hetzel M. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT and 18-F labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1800-1804.



203. Schirrmeister H, Rentschler M, Kotzerke J, Diederichs CG, Reske SN. Skeletal imaging with 18-F-Na PET and comparison with planar skeletal scintigraphy. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 168: 451-456.
204. Schleuserer H, Hensen J. Erkrankungen der Schilddrüse. In: Rahn KH, Meyer zum Büschenfelde KH (Hrsg.): *Arzneimitteltherapie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1989; 300-318.
205. Schlumberger M, Challeton C, de Vathaire F, Lumbroso JD. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastasis from thyroid carcinoma. *J Nuc Med* 1996; 37: 598-605.
206. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gadret P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Gaillou B, Parmentier C. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrin Metab* 1986; 63: 960-967.
207. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Editions Nucleon, Paris, 1999; 114-125.
208. Schlumberger M, Baudin E, Travagli JP. Papillary and follicular cancers of the thyroid. *Presse Med* 1998; 27: 1471-1481.
209. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
210. Schönberger J, Fuchs E, Fertich V, Maenner P, Eilles Ch. Clinical value of planar and tomographic dual isotope scintigraphy using Tc-99m MPD and I-131 in patients with thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 865-871.
211. Schröder S, Bürk CG, De Heer K. Metastasen in der Schilddrüse - Morphologie und Klinik von 25 sekundären Schilddrüsengeschwülsten. *Langenbecks Arch Chir* 1987; 370: 25-35.

212. Schwaighofer B, Kutaran A, Hübsch P, Frühwald F, Barton P, Trattinig J. Farbkodierte Dopplersonographie bei Schilddrüsenerkrankungen. *Fortschr Röntgen* 1993; 149: 310.
213. Scriba PC, Börner W, Emrich D, Gutekunst R, Herrmann J, Horn K, Klett M, Krüskemper HL, Pfannenstiel P, Pickardt CR, Reinwein D, Schleusener H. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten – Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Int Welt* 1993; 18: 50-57.
214. Shapiro B, Ruffin V, Jarwan A, Geatti O, Kearfott KJ, Fig LM. Artefacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases that might cause false positive whole-body <sup>131</sup>I scans in patients with thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2000; 30(2): 115-132.
215. Silverman PM, Newman GE, Korobkin M. CT in the evaluation of thyroid disease. *AJR* 1984; 141: 897-902.
216. Silverman JF, West R, Larkin EW. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1992; 57: 1164-1170.
217. Sisson JW. Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1989; 18: 359-387.
218. Sisson JW. Selection of the optimal scanning agent for thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7: 295-302.
219. Skause BN. Radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disease. *Acta Med Scand* 1949; 235:1.
220. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Dierckx RA, Jager PL. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22(1): 63-80.

221. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Irwan R, Sluiter WJ, Dierckx RA, De Boer J, Jager PL. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction: head-to-head comparison between (99m)Tc-sestamibi / (18)F-FDG DISA SPECT and (13)N-ammonia / (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 8.
222. Som PM, Brandwein H, Lidov M, Lawson W, Briller HF. The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1129-1138.
223. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 559-574.
224. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10: 321-220.
225. Steinkamp HJ, Heim T, Schubeus P, Schorner W, Felix R. The magnetic resonance differential diagnosis between reactively enlarged lymph nodes and cervical lymph node metastases. *Rö Fo* 1992; 157: 406-413.
226. Sugo N, Yokota K, Kondo K, Harada N, Aoki Y, Miyazaki C, Nemoto M, Kano T, Ohishi H, Seiki Y. Early dynamic 201-Tl SPECT in the evaluation of brain tumors. *Nuc Med Com* 2006; 27: 142-149.
227. Summaria V, Rufini V, Mirk P, Constantini AM, Reale F, Meresca G. Diagnostic imaging of differentiated thyroid carcinoma. *Rays* 2000 Apr-Jun 25(2): 177-190.
228. Suzuki A, Togawa T, Kuyama J, Nakahara T, Kinoshita F, Takenouchi T, Harada H, Omura K. Evaluation of mandibular invasion by head and neck cancers using 99mTc-methylene diphosphonate or 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate and 201 Tl-chloride dual isotope single photon emission computed tomography. *Ann Nuc Med* 2004; 18(5): 399-408.

229. Takashima S, Takayama F, Wang IC, Saito A, Kawakami S, Kobayashi S, Sone S. Radiologic assessment of metastases to the thyroid gland. *J of Comp Assisst Tomogr* 2000; 24(4): 539-545.
230. Takashima S, Fukuda H, Nomwa N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 179-184.
231. Takashima S, Sone S, Takayama F. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastases. *AJNR* 1998; 19: 509-513.
232. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J. Primary thyroid lymphoma:. Comparison of CT and US assessment. *Radiology* 1989; 171: 439-443.
233. Tenenbaum F, Schlumberger M, Bonnin F, Lumbroso J, Aubert B, Benati H, Parmentier C. Usefulness of technetium-99m hydroxymethylene diphosphonate scans in localizing bone metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuc Med* 1993; 20(12): 1168-1174.
234. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, Sandler MP, Delbecke D. Impact of 131-I SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10): 1435-1442.
235. Traill Z, Richards MA, Moore NR. Magnetic resonance imaging of metastatic bone disease. *Clin Orthop* 1995; 312: 76-88.
236. Tubiana M, Schlumberger M, Rogier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Gaillou B, Travagli JP, Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.
237. Tyson JW, Wilkinson RH Jr., Witherspoon LR, Goodrich JK. False positive 131-I total body scans. *J Nucl Med* 1974; 15: 1052-1053.

238. Ünal S, Menda Y, Adalet I, Boztepe H, Özbey N, Alagöl F, Cantez S. Thallium-201, technetium-99m-isonitril and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nuc Med* 1998; 39: 1897-1902.
239. Van den Brekel M, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, Meyer CJ, Snow GB. Cervical lymph node metastases: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990; 177(2): 379-384.
240. Vosberg H, Wagner H. *Schilddrüsenkrankheiten, Diagnostik und Therapie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991; 56-78.
241. Witte J, Goretzki PE, Röher HD. Chirurgie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie* 1997; 3: 22-27.
242. Wood WJ, Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124: 1374-1377.
243. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Matsumura Y, Satoh K, Ohkawa M. Clinical usefulness of fusion of 131-I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1905-1910.
244. Yeh EL, Meade RC, Reutz PP. Radionuclide study of struma ovarii. *J Nuc Med* 1973; 14: 118-121.
245. Zimmer LA, McCook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, Townsend DW, Johnson JT. Combined positron emission tomography/ computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 178-184.

Anhang: Tabelle 1

Name	Pat. Nummer	PI	Alter	Geschlecht	Tumorhistologie	Stadium (UICC 2002)	Metastasen	Thyreoglobulin	Lymphknoten	Jod-Scan	Morph
<b>Gruppe 1</b>											
	1	GH	69	m	Fol	pT4TxG1NxM1Rx	Knochen	0,74 ng/ml			
	3	HO	53	m	Pap	TxNxM1	Lunge	0 ng/ml			
	5	LI	60	m	Fol	T4G4N1aMxRx	Knochen	22,2 ng/ml			
	7	ZD	61	m	Pap	T1mN0MxR0	Lunge	0 ng/ml			
	8	WL	65	f	Fol	T4N1M1R1	Lunge, Haut	50,2 ng/ml			
	9	SS	43	m	Pap	T1NxMxL0V0R0	oberes Mediastinum (Lymphknoten)	0,45 ng/ml	pos oberes Mediastinum	pos	CT/MRT: neg
	10	SF	67	m	Fol	T3NxMx	Mediastinum (Lymphknoten)	0,57 ng/ml	pos retrosternal	pos	CT: neg
	11	GT	47	f	Pap	T2aN0M0	Knochen	22,1 ng/ml			
	18	OT	60	f	Pap	Primary not found	Knochen	71,8 ng/ml			
	21	FE	64	f	Pap	T3N1M0	Lunge	< 1 ng/ml			
<b>Gruppe 2</b>											
	2	GM	60	f	Pap	T4N1bM1	Lunge, Knochen, Mediastinum (Lymphknoten)	8558,0/verd. ng/ml	pos Mediastinum	pos	CT: neg
	4	LJ	78	m	Fol	TxNxM1	Knochen, Lunge	467,4 ng/ml			
	6	PC	63	f	Fol	Primary not found	Knochen	672,2/verd. ng/ml			
	12	BM	23	f	Pap	T3mN1R0M0	cervical-mediastinal (Lymphknoten)	2,3 ng/ml	pos cervical- mediastinal	pos	CT: neg
	15	SH	36	f	Fol	primary not found	Lunge, Lymphknoten	1,2 ng/ml	Mediastinum, Lungenhili	pos	CT: neg
	17	BA	27	f	Pap	pT4bN1bM0R0	Lymphknoten	1 ng/ml	pos Hals	pos	MR: pos
<b>Gruppe 3</b>											
	13	GA	51	m	Fol	T3N1bM1	Lunge, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	293,5 ng/ml	pos oberes Mediastinum, pul mo li. Hilus	pos	MRT, CT: pos
	14	VM	68	f	Fol	T1N0V1L0R0M1	Knochen	2702/verd. ng/ml			
	16	BM	72	f	Fol	T3G1NxM1	Leber	125,7 ng/ml			
	19	HU	72	f	Fol	T3N0R0L0V0M1	Knochen, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	13240/verd. ng/ml	pos oberes Mediastinum	pos	CT: pos
	20	PA	69	f	Follicular	T2NxMxR0	Lunge, (Mediastinum?)	0,21 ng/ml			

Tabelle 2

Name	Pat. Nummer	PI	Alter	Geschlecht	Tumorhistologie	Stadium (UICC 2002)	Metastasen	Thyreoglobulin	Ossär	Jod-Scan	Morph
<b>Gruppe 1</b>											
	1	GH	69	m	Fol	pT4TxG1NxM1Rx	Knochen	0,74 ng/ml	2 (Rippe, BWS)	2 (Rippe, BWS)	CT: 1 (BWS)
	3	HO	53	m	Pap	TxNxM1	Lunge	0 ng/ml			
	5	LI	60	m	Fol	T4G4N1aMxRx	Knochen	22,2 ng/ml	4 (ISG re.,BWS 8/10, LWK 4)	4(ISG re, BWS 8/10, LWK 4)	CT/MRT: negativ
	7	ZD	61	m	Pap	T1mN0MxR0	Lunge	0 ng/ml			
	8	WL	65	f	Fol	T4N1M1R1	Lunge, Haut	50,2 ng/ml			
	9	SS	43	m	Pap	T1NxMxL0V0R0	oberes Mediastinum (Lymphknoten)	0,45 ng/ml			
	10	SF	67	m	Fol	T3NxMx	Mediastinum (Lymphknoten)	0,57 ng/ml			
	11	GT	47	f	Pap	T2aN0M0	Knochen	22,1 ng/ml	3 (Acetab. li, LWK 5, li.Rippenthö.)	3 (Acetab. li, LWK 5, li.Rippenthö.)	CT: neg
	18	OT	60	f	Pap	Primary not found	Knochen	71,8 ng/ml	6 (Becken: Sp. Iliaca ant.sup. li., Spina iliaca ant.inf.re., ISG re.; li.prox.Femurschaft,os sphenoid./ethmoid.li., os parietale li.)	6 (Becken: Sp. Iliaca ant.sup. li., Spina iliaca ant.inf.re., ISG re.; li.prox.Femurschaft,os sphenoid./ethmoid.li., os parietale li.)	CT: neg
	21	FE	64	f	Pap	T3N1M0	Lunge	< 1 ng/ml			
<b>Gruppe 2</b>											
	2	GM	60	f	Pap	T4N1bM1	Lunge, Knochen, Mediastinum (Lymphknoten)	8558,0/verd. ng/ml	16 (HWK 2/3, BWK 1/2/9-12, LWK 2-5, os ileum, Acetabulum re., Clavicula li., Schädelkalotte parietal li.)	16 (HWK 2/3, BWK 1/2/9-12, LWK 2-5, os ileum, Acetabulum re., Clavicula li., Schädelkalotte parietal li.)	CT: 6 (HWK 3-5, BWK 10, LWK 4/5)
	4	LJ	78	m	Fol	TxNxM1	Knochen, Lunge	467,4 ng/ml	1 (BWK 9)	1 (BWK 9)	CT:neg
	6	PC	63	f	Fol	Primary not found	Knochen	672,2/verd. ng/ml	6 (Schädelkalotte re.,Oberkiefer re.,Scapula li.,obere BWS, 8 Rippe re. dorsal,ISG re.) LWK 2	6 (Schädelkalotte re.,Oberkiefer re.,Scapula li.,obere BWS, 8 Rippe re. dorsal,ISG re.) LWK 2	CT(tho):4 (Scapula li., 8 Rippe re. dors., obere BWK,LWK 2)
	12	BM	23	f	Pap	T3mN1R0M0	cervical-mediastinal (Lymphknoten)	2,3 ng/ml			
	15	SH	36	f	Fol	primary not found	Lunge, Lymphknoten	1,2 ng/ml			
	17	BA	27	f	Pap	pT4bN1bM0R0	Lymphknoten	1 ng/ml			
<b>Gruppe 3</b>											
	13	GA	51	m	Fol	T3N1bM1	Lunge, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	293,5 ng/ml			
	14	VM	68	f	Fol	T1N0V1L0R0M1	Knochen	2702/verd. ng/ml	1 re. Clivus	1 re. Clivus	MRT: 1 re. Clivus
	16	BM	72	f	Fol	T3G1NxM1	Leber	125,7 ng/ml			
	19	HU	72	f	Fol	T3N0R0L0V0M1	Knochen, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	13240/verd. ng/ml	7 ( Clivus, Clavicula re., Humerus re., BWK 7, os pubis li., LWK 5/os sacrum, os ischii li.)	7 ( Clivus, Clavicula re., Humerus re., BWK 7, os pubis li., LWK 5/os sacrum, os ischii li.)	CT: pos
	20	PA	69	f	Follicular	T2NxMxR0	Lunge, (Mediastinum?)	0,21 ng/ml			

Tabelle 3

Name	Pat. Nummer	PI	Alter	Geschlecht	Tumorhistologie	Stadium (UICC 2002)	Metastasen	Thyreoglobulin	Pulmo	Jod-Scan	Morph
<b>Gruppe 1</b>											
	1	GH	69	m	Fol	pT4TxG1NxM1Rx	Knochen	0,74 ng/ml			
	3	HO	53	m	Pap	TxNxM1	Lunge	0 ng/ml	1(LUL re.dorsobasal)	1(LUL re.dorsobas)	2 (re.LUL; RF re.dorsalsubpleural)
	5	LI	60	m	Fol	T4G4N1aMxRx	Knochen	22,2 ng/ml			
	7	ZD	61	m	Pap	T1mN0MxR0	Lunge	0 ng/ml	1(LOL li.)	1(LOL li.)	CT:fn (Narbe)
	8	WL	65	f	Fol	T4N1M1R1	Lunge, Haut oberes Mediastinum (Lymphknoten)	50,2 ng/ml	1 (re. Intrapulmonal)	1 (re. Intrapulmonal)	CT:fn (Narbe)
	9	SS	43	m	Pap	T1NxMxL0V0R0	Mediastinum (Lymphknoten)	0,45 ng/ml			
	10	SF	67	m	Fol	T3NxMx	Mediastinum (Lymphknoten)	0,57 ng/ml			
	11	GT	47	f	Pap	T2aN0M0	Knochen	22,1 ng/ml			
	18	OT	60	f	Pap	Primary not found	Knochen	71,8 ng/ml			
	21	FE	64	f	Pap	T3N1M0	Lunge	< 1 ng/ml	3 ( 2 Herde LUL li. dorsal, LUL re. ventral)	3 ( 2 Herde LUL li. dorsal, LUL re. ventral)	CT: neg
<b>Gruppe 2</b>											
	2	GM	60	f	Pap	T4N1bM1	Lunge, Knochen, Mediastinum (Lymphknoten)	8558,0/verd. ng/ml	1 (LOL li.)	1 (LOL li.)	CT: neg
	4	LJ	78	m	Fol	TxNxM1	Knochen, Lunge	467,4 ng/ml	1 (LUL ventral)	1 (LUL ventral)	CT:fn (Narbe, Kontrolle in 6 Mo.)
	6	PC	63	f	Fol	Primary not found	Knochen	672,2/verd. ng/ml			
	12	BM	23	f	Pap	T3mN1R0M0	cervical-mediastinal (Lymphknoten)	2,3 ng/ml			
	15	SH	36	f	Fol	primary not found	Lunge, Lymphknoten	1,2 ng/ml	1 (LUL li., Lingula)	1 (LUL li., Lingula)	1 (LUL li., Lingula)
	17	BA	27	f	Pap	pT4bN1bM0R0	Lymphknoten	1 ng/ml			
<b>Gruppe 3</b>											
	13	GA	51	m	Fol	T3N1bM1	Lunge, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	293,5 ng/ml	3 (LOL li., LUL li., Lingula)	3 (LOL li., LUL li., Lingula)	3 (LOL li., LUL li., Lingula)
	14	VM	68	f	Fol	T1N0V1L0R0M1	Knochen	2702/verd. ng/ml			
	16	BM	72	f	Fol	T3G1NxM1	Leber	125,7 ng/ml			
	19	HU	72	f	Fol	T3N0R0L0V0M1	Knochen, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	13240/verd. ng/ml			
	20	PA	69	f	Follicular	T2NxMxR0	Lunge, (Mediastinum?)	0,21 ng/ml	1 ( LOL re.dorsal)	1 ( LOL re.dorsal)	CT:fn (LOL re.dorsal: geringe Infiltration des Lungengewebes)



Tabelle 4

Name	Pat. Nummer	PI	Alter	Geschlecht	Tumorhistologie	Stadium (UICC 2002)	Metastasen	Thyreoglobulin	andere	Jod-Scan	Morph
<b>Gruppe 1</b>											
	1	GH	69	m	Fol	pT4TxG1NxM1Rx	Knochen	0,74 ng/ml			
	3	HO	53	m	Pap	TxNxM1	Lunge	0 ng/ml			
	5	LI	60	m	Fol	T4G4N1aMxRx	Knochen	22,2 ng/ml			
	7	ZD	61	m	Pap	T1mN0MxR0	Lunge	0 ng/ml			
	8	WL	65	f	Fol	T4N1M1R1	Lunge, Haut	50,2 ng/ml	cutan cervical li. (resektion 3/01), Nierenoberpol re.	Nierenoberpol re.	CT (tho): neg
	9	SS	43	m	Pap	T1NxMxL0V0R0	oberes Mediastinum (Lymphknoten)	0,45 ng/ml			
	10	SF	67	m	Fol	T3NxMx	Mediastinum (Lymphknoten)	0,57 ng/ml			
	11	GT	47	f	Pap	T2aN0M0	Knochen	22,1 ng/ml			
	18	OT	60	f	Pap	Primary not found	Knochen	71,8 ng/ml	Anreicherungen bds. lateral der Harnblase	Anreicherungen bds. lateral der Harnblase	CT: neg
	21	FE	64	f	Pap	T3N1M0	Lunge	< 1 ng/ml			
<b>Gruppe 2</b>											
	2	GM	60	f	Pap	T4N1bM1	Lunge, Knochen, Mediastinum (Lymphknoten)	8558,0/verd. ng/ml	NN re.	NN re.	CT: neg
	4	LJ	78	m	Fol	TxNxM1	Knochen, Lunge	467,4 ng/ml			
	6	PC	63	f	Fol	Primary not found	Knochen	672,2/verd. ng/ml			
	12	BM	23	f	Pap	T3mN1R0M0	cervical-mediastinal (Lymphknoten)	2,3 ng/ml			
	15	SH	36	f	Fol	primary not found	Lunge, Lymphknoten	1,2 ng/ml			
	17	BA	27	f	Pap	pT4bN1bM0R0	Lymphknoten	1 ng/ml			
<b>Gruppe 3</b>											
	13	GA	51	m	Fol	T3N1bM1	Lunge, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	293,5 ng/ml			
	14	VM	68	f	Fol	T1N0V1L0R0M1	Knochen	2702/verd. ng/ml			
	16	BM	72	f	Fol	T3G1NxM1	Leber	125,7 ng/ml	1(liver)	1 (re. Leberlappen)	1 (re. Leberlappen)
	19	HU	72	f	Fol	T3N0R0L0V0M1	Knochen, oberes Mediastinum (Lymphknoten)	13240/verd. ng/ml			
	20	PA	69	f	Follicular	T2NxMxR0	Lunge, (Mediastinum?)	0,21 ng/ml			

# **Lebenslauf**

## **Persönliche Daten**

Name: Viktoria Binnewies (geborene Fertich)

Geburtsdatum: 24. November 1976

Geburtsort: Sotschi, Russland

## **Schule**

September 1983-April 1991      Grundschule und Mittelschule, Sotschi

September 1991-Juni 1998      Von-Mueller-Gymnasium, Regensburg  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **Studium**

November 1998-Juli 1999      Studium der Kirchenmusik und Musikpädagogik,  
Hochschule für Kirchenmusik, Regensburg

Oktober 1999-November 2007      Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg

August 2002      Ärztliche Vorprüfung

November 2007      Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## **Berufliche Tätigkeit**

März 2008-Juni 2008      Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie,  
Universitätsklinikum, Regensburg

Seit Juli 2008      Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin,  
Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg

## **Danksagung**

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. med. Chr. Eilles für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Mein persönlicher und besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. J. Schönberger für die intensive Betreuung, sowie unermüdliche Unterstützung und große Hilfestellung bei allen technischen und inhaltlichen Fragestellungen während der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn E. Fuchs für die Beratung und die überaus freundliche Bereitstellung technischer Daten.

Weiter danke ich Herrn Dipl. Ing. P. Männer für die Unterstützung bei allen Software-Problemen.

Ebenso danke ich allen übrigen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.